




1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUÆRIS PENINSULAM AMŒNAM
CIRCUMSPICE



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ACHTZEHNTER BAND.
MIT 7 TAFELN, 4 ABBILDUNGEN, 1 DIAGRAMM UND 46 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1916.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ACHTZEHNTER BAND. ERSTES HEFT.
MIT 6 TAFELN, 3 ABBILDUNGEN UND 4 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1916.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 4. April 1916.

Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.



Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 4. April 1916.)





I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Ueber das Paeoniaalkaloid.

Von

Dr. med. **Arnold Holste,**
Assistenten des Instituts.

(Hierzu Tafeln I und II und 2 Abbildungen im Text.)

Unter den vielen zur Gattung Ranunculaceae gehörenden Paeoniaarten sind die pharmakologisch in Betracht kommenden folgende[1]): Paeonia officinalis L., heimisch in Südeuropa und als Gartenpflanze wohlbekannt, deren Wurzeln, Blüten und Samen in älterer Zeit zu verschiedenen Zwecken, z. B. gegen Epilepsie, als Räuchermittel und zur Förderung des Zahnens benutzt wurden. Paeonia albiflora Pall., welche am Himalaya, in Japan und Sibirien zu Hause ist, und deren Wurzel bei Frauenkrankheiten Verwendung findet. Paeonia Moutan Sims., beheimatet in China und Japan, wird in diesen Ländern mit ihrer Wurzel und Rinde als Volksmittel gegen nervöse Leiden verwendet. Paeonia obovata Maxim., mit natürlichem Vorkommen auf Yesso, deren Wurzel bei Magenaffektionen gebraucht wird.

Schon im Jahre 1825 findet sich in dem Archiv der Pharmazie ein Referat[2]) über die Analyse der Gichtrosen- oder Paeonienwurzel von Morin, welche jedoch nach heutigen Begriffen als wenig brauchbar zu bezeichnen ist. Untersuchungen über die Wurzel der Paeonia Moutan sind von Jagi[3]) in dem pharmazeutischen Laboratorium zu Tokio ausgeführt. Derselbe stellte aus der von japanischen Aerzten häufig als Arzneimittel benutzten Moutanwurzel eine der Caprinsäure bezüglich ihrer prozentischen Zusammensetzung ähnliche, aber durch ihren höheren Schmelzpunkt sich unterscheidende Fettsäure dar. Sehr wertvolle Beiträge zur Chemie der Paeonien stammen von Dragendorff und Stahre[4]) aus dem pharmazeutischen Institute der Universität Dorpat. Aus dem Samen und der Wurzel der Paeonia peregrina wurden dargestellt eine Gerbsäure, Paeoniafluorescin, Paeoniabraun, ein indifferentes Paeoniaharz, eine Paeoniaharzsäure, ein Paeoniokristallin und schliesslich auch ein Alkaloid, welches

1) Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 1902. Bd. 2. S. 552.

2) Arch. d. „Apothekervereins im nördlichen Deutschland." 1825. Bd. 13. S. 188.

3) Paeonia Moutan, aus dem pharmazeutischen Laboratorium zu Tokio (Japan) von Dr. G. Martin, Arch. d. Pharmaz. 3. Reihe. 1878. Bd. 13. S. 335.

4) Beiträge zur Chemie der Paeonien. Untersuchungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Dorpat. Mitgeteilt von Dragendorff. Arch. d. Pharmaz. 1879. 3. Reihe. Bd. 14. S. 412.



Dragendorff als durchaus verschieden von den in Delphinium Staphisagria- und Akonitarten aufgefundenen Pflanzenbasen bezeichnet, auf dessen weitere Untersuchung er aber verzichtet hat. Als Fortsetzung der eben angeführten Veröffentlichung wurde die quantitative Analyse des Paeoniasamens von Stahre[1]) und die Zusammensetzung der Wurzel der Peregrina von Mandelin und Johannson[2]) ausgeführt. Aus der Wurzel der Paeonia Moutan stellte Will[3]) einen in farblosen Nadeln kristallisierenden Körper her, welchen Nagai als ein aromatisches Keton erkannte.

In der Voraussetzung, dass in der Paeonia irgend ein wirksames Prinzip enthalten sein müsse, weil verschiedene Teile derselben in fremden Ländern und in früheren Jahren auch bei uns therapeutische Verwendung gefunden haben und eine nahe Verwandtschaft mit der Hydrastis canadensis L. besteht, widmete ich mich dem pharmakologischen Studium dieser Pflanze. Zu dem Entschlusse, an die Lösung dieser schweren Aufgabe heranzutreten, bin ich durch Herrn Prof. Kionka ermutigt worden. Ausserdem sind die Mitteilungen Dragendorff's über das von ihm als blassgelber, amorpher, leicht wasserlöslicher Körper isolierte Paeoniaalkaloid sehr unbestimmt und ist nicht recht zu verstehen, weshalb das nähere Studium dieses Alkaloids, hauptsächlich hinsichtlich der physiologischen Wirksamkeit nicht durchgeführt worden ist.

Zunächst wandte ich mein Interesse der Paeonia albiflora zu, und zwar deren Wurzeln, welche ich von der Firma Haage & Schmidt in Erfurt bezog. Die Wurzeln wurden mit Bürste und Wasser gereinigt, auf einem Reibeisen zerrieben und mit schwefelsäurehaltigem Wasser mehrere Male längere Stunden digeriert, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur nicht über 50° C stieg; darauf wurde durchgeseiht und mit dem Seihtuche ausgepresst; diese Auszüge vereinigt und auf dem Wasserbade bei möglichst niedriger Temperatur zur Sirupkonsistenz eingeengt. Dieser Sirup wurde mit dem vierfachen Volumen absoluten Alkohols vermischt und unter häufigem Umrühren 24 Stunden stehen gelassen und dann abfiltriert. Das saure, alkoholische Filtrat wurde im geschützten Wasserbade eingeengt, mit destilliertem Wasser auf genau 100 ccm gebracht und im Scheidetrichter ausgeschüttelt, und zwar in folgender Weise: 1. Die saure, wässrige Flüssigkeit wurde ausgeschüttelt mit Petroläther (Siedepunkt 35—80°), Benzol (Siedepunkt 81°) und schliesslich mit Chloroform; 2. eventuell gelöstes Chloroform durch Schütteln mit etwas Petroläther entzogen, sowie Ammoniak im Ueberschuss zugefügt und ebenfalls mit Petroläther, Benzol und Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Vorschrift von Gattermann[4]) wurden den Ausschüttelungen kleine Mengen absoluten Alkohols tropfenweise zugefügt,

1) Beiträge zur Chemie der Paeonien. Untersuchungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Dorpat. Mitgeteilt von Dragendorff, Arch. d. Pharmaz. 1879. 3. Reihe. Bd. 14. S. 531.

2) Ebenda. S. 535.

3) Arch. d. Pharmaz. 1886. 3. Reihe. Bd. 24. S. 806.

4) Gattermann, Die Praxis des organischen Chemikers. 1907. S. 42.

um das Absetzen zu beschleunigen, was sich besonders bei den wässrig-ammoniakalischen Lösungen als notwendig erwies. Diese 6 Ausschüttelungen wurden im Vakuum bis zur Trockene abdestilliert, der Rückstand in etwas Alkohol und Wasser aufgenommen, auf dem geschützten Wasserbade eingedampft und im Exsikkator aufbewahrt. Nach geschehener Gewichtsbestimmung wurden diese 6 Rückstände in Wasser und Alkohol ana 10 ccm, letzterer zum Zwecke der Konservierung, gelöst und zu den nachfolgenden Versuchen verwandt.

Mit diesen aus den wässrigen Extrakten der Wurzel von Paeonia albiflora gewonnenen Substanzen habe ich zunächst bei einer sehr grossen Menge von Fröschen Vorversuche ausgeführt, um ausfindig zu machen, ob es sich um eine stark toxische Substanz handelt, oder nicht; die einzelnen Versuchstiere wurden längere Zeit, bis zu 48 Stunden beobachtet. Die auftretenden Erscheinungen waren nicht sehr charakteristisch, so dass man mit Sicherheit annehmen konnte, es handele sich um eine nicht ausgesprochen giftige Substanz, namentlich hinsichtlich ihrer Einwirkung auf das Centralnervensystem und das Herz. Bei Anwendung grosser Dosen zeigte allerdings das Herz eine Verlangsamung seiner Tätigkeit und war stellenweise eine leichte Herabsetzung der Reflexe zu beobachten. Dagegen fand sich ziemlich häufig eine bräunlich-rote Verfärbung der Haut der Versuchstiere, welche auf die Wirkung der von Dragendorff beschriebenen Farbstoffe zurückzuführen ist, sowie zuweilen eine starke Schleimabsonderung. Es handelte sich bei den zu diesen Vorversuchen benutzten Substanzen um keine reinen Körper; dieselben enthielten vielmehr noch Pflanzenkolloide und vor allem jenen eben erwähnten Farbstoff. Eine Zusammenstellung der bei diesen Versuchen an Fröschen mit den erwähnten sechs Lösungen der Paeonia albiflora erhaltenen Resultate ergibt folgende Tatsachen:

1. Saure Lösungen.

a) Petroläther: 1 ccm Lösung = 0,015 g Substanz.

0,25 ccm = 0,0038 g . . . Nichts.
0,35 „ = 0,0053 g . . . Nichts.
0,5 „ = 0,0075 g . . . Stupor, Atmung und Herzaktion verlangsamt.
0,75 „ = 0,0113 g . . . Herabsetzung der Reflexe.

b) Chloroform: 1 ccm Lösung = 0,025 g Substanz.

0,15 ccm = 0,00375 g . . . Starke Schleimabsonderung.
0,2 „ = 0,0050 g . . . Herabsetzung der Reflexe in geringem Grade.
0,25 „ = 0,00625 g . . . Verringerung der Reflexe, Verlangsamung der Herzaktion.
0,5 „ = 0,0125 g . . . Stupor, Atmung und Herzaktion verlangsamt.

c) Benzol: 1 ccm Lösung = 0,01 g Substanz.

0,5 ccm = 0,005 g . . . . Nichts.
1,5 „ = 0,015 g . . . . Herabsetzung der Reflexe.



2. Alkalische Lösungen.

a) Petroläther: 1 ccm Lösung = 0,005 g Substanz.

0,5 ccm = 0,0025 g . . . Nichts.
1,5 „ = 0,0075 g . . . Nichts.

b) Chloroform: 1 ccm Lösung = 0,04 g Substanz.

0,5 ccm = 0,02 g . . . . Nichts.
1,5 „ = 0,06 g . . . . Leichte Herabsetzung der Reflexe.

c) Benzol: 1 ccm Lösung = 0,005 g Substanz.

0,5 ccm = 0,0025 g . . . Nichts.
1,5 „ = 0,0075 g . . . Nichts.

Die alkoholisch-wässrigen Lösungen der sauren Petroläther- und Chloroformausschüttelungen der Albiflorawurzel ergaben, wie aus der vorstehenden Zusammenfassung ersichtlich ist, allein deutliche physiologische Reaktionen und sind infolgedessen einer näheren chemischen Prüfung unterworfen. Sie wurden nämlich mit Tierkohlepulver geschüttelt, abfiltriert und der Filterrückstand gewaschen. Zu der durchfiltrierten und auf wenige Kubikcentimeter abgedampften Flüssigkeit wurde Kaliumquecksilberjodid zugegeben; der auf dem Filter zurückbleibende Niederschlag mit H_2S-Wasser mehrere Male ausgewaschen, das Filtrat eingeengt und mit $AgSO_4$-Lösung versetzt; darauf mit Schwefelwasserstoffwasser das Silber entfernt und aus der Lösung des Alkaloidsulfates die Basis durch Barythydrat in Freiheit gesetzt; schliesslich der überschüssige Baryt durch CO_2 gefällt und filtriert. Das Filtrat wurde bei niederer Temperatur im Vakuum zur Trockene abdestilliert und der Trockenrückstand in destilliertem Wasser aufgenommen. Die mit konzentrierter Salpeter- und Schwefelsäure, Fröhdes, Mandelins, Meckes und Marquis' Reagenz ausgeführten Reaktionen fielen sowohl bei der sauren Petroläther-, wie bei der Chloroformausschüttelung der Albiflorawurzel negativ aus. Trotzdem ist aber doch wohl das Vorhandensein eines alkaloidartigen, wirksamen Prinzips anzunehmen, welchem die oben mitgeteilten physiologischen Reaktionen zuzuschreiben sind. In analoger Weise vermochte Dragendorff[1]) bei dem aus dem Samen der Paeonia peregrina hergestellten Alkaloide keinerlei charakteristische Farbenreaktionen nachzuweisen.

In der Annahme, dass das Alkaloid in der Officinalis in grösserer Menge als in der Albiflora vorhanden wäre, unterwarf ich diese Art, welche ihren Beinamen deshalb trägt, weil sie in Europa für Arzneizwecke benutzt worden ist, ausschliesslich meiner Untersuchung. Auch hier schenkte ich mein Interesse zunächst den Wurzeln, welche ebenfalls von Haage & Schmidt in Erfurt bezogen wurden. Die Behandlung dieser Officinaliswurzeln war genau die gleiche, wie oben bei der Albiflora be-

1) Beiträge zur Chemie der Paeonien. Untersuchungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Dorpat. Mitgeteilt von Dragendorff, Arch. d. Pharmaz. 1879. 3. Reihe. Bd. 14. S. 418.



schrieben. Die dort ebenfalls genannten sechs Alkaloidreaktionen waren sämtlich negativ bei der sauren und alkalischen Petroläther-, sowie bei der alkalischen Benzolausschüttelung, dagegen teilweise positiv bei der alkalischen und sauren Chloroform- und der sauren Benzolausschüttelung. Die mit diesen Lösungen angestellten zahlreichen Froschversuche ergaben mit geringen quantitativen Unterschieden ebenfalls die bei der Albiflora beschriebenen Erscheinungen.

Da die in dem Vorhergehenden zur Anwendung gelangte Methode, welche einem gebräuchlichen, zur Ermittlung unbekannter organischer Körper angegebenen Verfahren[1]) angepasst ist, nicht zur exakten Isolierung des reinen Alkaloids zu führen schien, benutzte ich bei meinem weiteren Arbeiten nachstehend beschriebenen Weg, welcher auf dem von Dragendorff und Stahre[2]) im Archiv der Pharmazie berichteten basiert, aber in verschiedenen Punkten eine Abänderung durch mich erfahren hat. Alle nachfolgenden Untersuchungen nach diesem Arbeitsverfahren sind mit der Paeonia officinalis ausgeführt worden, und zwar in erster Linie mit dem Samen dieser Pflanze. Ehe ich aber zum Berichte der mit dem Samen erhaltenen Resultate übergehe, will ich nicht unterlassen, auch die Ergebnisse meiner Prüfungen der Officinaliswurzeln kurz zu berichten.

Die auf dem Reibeisen geriebenen Wurzeln wurden mit einer ausreichenden Menge destillierten Wassers angesetzt und auf dem Wasserbade bei nicht mehr als 50° C digeriert. Diese Digestion wurde teilweise bis zu 43 Stunden fortgesetzt und mehrere Male wiederholt. Darauf wurde durch ein Koliertuch durchgeseiht und schliesslich mit Hilfe einer Pflanzenpresse ausgepresst. Die Gesamtmenge wurde bei nicht mehr als 50° C auf dem Wasserbade bis zur Sirupkonsistenz eingedampft und sodann mit dem doppelten Volumen 96proz. Alkohols versetzt. Diese alkoholisch-wässrige Flüssigkeit liess man unter häufigem Umschütteln in einer grossen Ballonflasche 24 Stunden lang stehen; darauf wurde abfiltriert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert; dann reichlich Natriumkarbonat pro Analysi in Substanz zugesetzt, um eine stark alkalische Reaktion zu erzielen; schliesslich mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abgiessen dieser Aetherausschüttelung wurde der Rückstand auf dem Wasserbade eingeengt, sowie das dreifache Quantum absoluten Alkohols zugesetzt, filtriert und destilliert. Der wässrige Destillationsrückstand wurde mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert, der harzige Niederschlag abfiltriert, sowie das Filtrat mit Kaliumquecksilberjodid versetzt; dieser Niederschlag abfiltriert und mehrere Male mit dem Destillate nachgewaschen, sodann mit H_2S zerlegt und das Filtrat bei niederer Temperatur verdunstet. Es hinterblieb eine bräunlich gefärbte Lösung mit einer in Wasser unlöslichen braunen Haut, welche abfiltriert wurde. Dies Filtrat wurde mit $AgSO_4$ vom Jod befreit, dann mit H_2S gefällt, um den Ag-Ueberschuss zu entfernen, filtriert und eingeengt. Darauf Zusatz von Barythydrat,

1) Kippenberger, Grundlagen für den Nachweis von Giftstoffen. 1897. S. 45.

2) Dragendorff und Stahre, Beiträge zur Chemie der Paeonien. Arch. d. Pharmaz. 1879. 3. Reihe. Bd. 14. S. 417.



um die Basis in Freiheit zu setzen; Ausfällung des überschüssigen Baryts durch CO_2, Filtration und Einengung. Es resultierte nach dem Verdampfen ein gelblich gefärbter Körper, welcher nach vollkommner Trocknung im Exsikkator der Glaswand ausserordentlich fest anhaftete, so dass er mit einem Spatel abgeschabt werden musste. Nach wenigen Minuten aber verwandelte sich die Substanz beim Stehen an der Luft in eine klebrige Masse; der Körper war also sehr hygroskopisch. Man musste sich infolgedessen dazu entschliessen, ihn in Wasser und etwas Alkohol, letzteren zu Konservierungszwecken, aufzunehmen. Die Lösung war gelbbräunlich.

Die mit dieser Lösung der Base der Officinalis-Wurzel angestellten Alkaloid-Reaktionen ergaben folgende Resultate:

1. konzentrierte Salpetersäure . . . grasgrün,
2. " Schwefelsäure . . bräunlich,
3. Fröhde . . . . bräunlich,
4. Mandelin . . . . negativ,
5. Mecke . . . . braunrot,
6. Marquis . . . . negativ.

Da also das Vorhandensein eines Alkaloids sicher erwiesen war, ging ich dazu über, die gewonnene Substanz auf ihre Wirksamkeit am überlebenden Uterus nach der Kehrerschen[1]) Methode zu prüfen. Dieselbe beruht bekanntlich darauf, dass ein Uterushorn, z. B. vom Meerschweinchen, dem narkotisierten Tiere entnommen, in einem mit Ringerscher Flüssigkeit gefüllten Becherglase unter Hilfe eines Thermostaten auf Körpertemperatur erhalten und durch einen mit einem Häkchen versehenen Faden mit dem Schreibhebel verbunden wird, welcher die Bewegungen der Uterusmuskulatur auf einem Kymographion verzeichnet. Ohne an dem Prinzipe dieser Methode etwas zu ändern, habe ich die Apparatur einigen Modifikationen unterzogen. Aus nebenstehender Abb. 1 ergibt sich ohne weiteres, dass die Aufhängung des Aluminiumschreibhebels eine besonders feine ist, sowie dass der Uterus am hinteren Hebelarme angreift, während das äquilibrierende Gewicht der Hebelachse möglichst nahe gerückt ist. Ein empfindlicher Thermoregulator sorgt für Temperaturkonstanz in dem mit Asbest umkleideten Blechkasten. Für besonders wertvoll habe ich es erachtet, den Kubikinhalt des Becherglases für die Ringerlösung, in welche der Uterus gebracht wird, auf ein Minimum zu reduzieren, um infolge der auf diese Weise erzielten Verringerung der Verdünnung mit möglichst wenig der zu prüfenden Substanz arbeiten zu können. Allerdings ist dieser Verkleinerung des Kubikinhaltes dadurch eine Grenze gesetzt, dass ausser dem Glashaken, an welchem der Uterus befestigt ist, auch ein Thermometer, sowie das für den zuzuführenden Sauerstoff bestimmte Glasrohr Raum finden müssen. Im Gegensatze zu Kehrer habe ich nicht mit einem abgetrennten Horne des Uterus ge-

1) Kehrer, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gyn. 1907. Bd. 81. S. 161.



arbeitet, sondern für besser gefunden, den Uterus nach Möglichkeit unverletzt zu benutzen. Zu diesem Zwecke wurde die Scheide dicht unterhalb des äusseren Muttermundes durchschnitten, der Uterus in toto herausgenommen, durch die Portio zur Fixierung des Organs an dem Glashaken ein Seidenfaden geführt und ein feines Silberhäkchen durch das äusserste Ende des einen Hornes hindurchgestossen; ein an diesem Häkchen befestigter Faden übertrug die Uterusbewegungen auf den Schreibhebel. Die soeben geschilderte Verwendung des Gesamtuterus scheint mir den physiologischen Verhältnissen näher zu kommen, als die Methode des abgeschnittenen Hornes. Dass die Herausnahme des Uterus nach ausgeführter Laparotomie, sowie die Ueberführung in die auf 37,5° C gehaltene Ringerlösung in denkbar kürzester Zeit zu erfolgen hat, soll

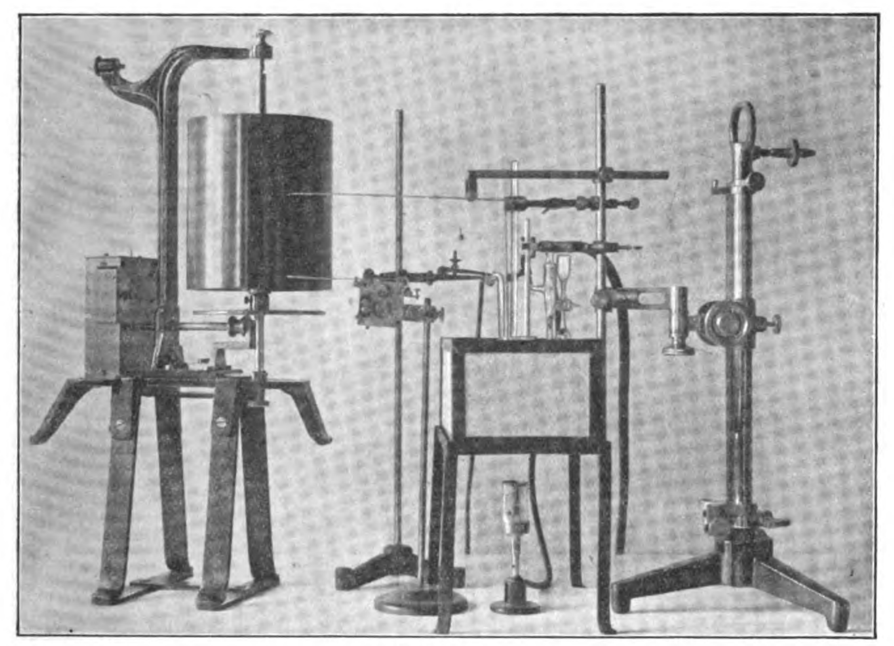


Abbildung 1.

nebenbei bemerkt werden. Nach dieser von mir modifizierten Methode wurden zunächst die Spontanbewegungen des Meerschweinchen-Uterus in einer Normalkurve fixiert, darauf ein bestimmtes Quantum des Wurzelalkaloides zu der Ringerlösung zugesetzt und die eintretenden Bewegungsänderungen des Schreibhebels mit Hilfe des Kymographions registriert. Es ergab sich eine deutliche Steigerung der peristatischen Bewegungen, sowie des Gesamttonus des Uterus, und zwar von verschiedener Intensität, welche in einem gewissen proportionalen Verhältnisse zu der verwandten Giftmenge stand. Ersetzte man die vergiftete Ringerlösung zwecks Kontrolle durch unvergiftete, so hörte die eben beschriebene charakteristische Wirkung auf und setzte die Zeichnung der anfänglichen Normalkurve wieder ein. Einzelheiten ergeben sich aus nachstehenden Protokollen, welche ich als Beispiele aus einer grösseren Serie anführe.

1. Versuch vom 17. 9. 14. Meerschweinchen. Nicht trächtiges Muttertier. Uterus in toto. Officinalis-Wurzelalkaloid: 0,018 g zu 100 ccm Ringer.

Beobachtungszeit: 470 Min. = 7 Std. 50 Min.

Spontanbewegungen mit Exkursionen von $^1/_4$ bis 4 cm. Bei 45 Min. Zusatz von 0,018 g Wurzelalkaloid, sofortiges Auftreten von Exkursionen bis zu 7 cm;

bei 125 Min. Zeichnungen von 6 cm,
„ 155 „ „ „ 5 „
„ 185 „ „ „ $5^1/_2$ „
„ 320 „ „ „ $8^1/_2$ „ mit Schwankungen bis zu 9 cm,
„ 440 „ „ „ 9 „
„ 470 „ „ „ 8 „ Höhe.

2. Versuch vom 9. 9. 14. Meerschweinchen, virginal. Uterus in toto. Zusatz von 0,036 g Wurzelalkaloid zu 100 ccm Ringer.

Beobachtungszeit: 380 Min. = 6 Std. 20 Min.

Spontanbewegungen: Ganz kleine Exkursionen bis zu 3 mm. Zusatz von je 0,009 g Wurzelalkaloid bei 55, 62, 75, 126 Min. Sofort beginnt eine deutliche Vergrösserung der einzelnen Exkursionen des Schreibhebels, und zwar von 1 cm bis zu $2^1/_2$ und 3 cm. Bei 350 Min. wurde die Giftlösung durch reine Ringerlösung ersetzt; sogleich hörte die eben beschriebene Wirkung auf und setzte die Zeichnung der anfänglichen Normalkurve mit Exkursionen bis zu 3 mm wieder ein.

Ausserdem wurde die Einwirkung dieses Wurzelalkaloids auf den Blutdruck und die Atmung am Kaninchen erprobt und festgestellt, dass keinerlei Einfluss durch die intravenöse Injektion auch beträchtlicher Mengen der Base zu erzielen war, wie aus nachstehendem Protokoll ersichtlich ist.

Versuch vom 11. 9. 14. Kaninchen. Blutdruck, Atmung. Rechte Carotis Blutdruck; Injektion in die linke Vena jugularis von 2 mal 0,0045 g und 2 mal 0,009 g, insgesamt 0,027 g Wurzelakaloid, ohne den geringsten Einfluss auf Herztätigkeit und Atmung.

Das Hauptgewicht meiner Untersuchungen habe ich auf die chemische und physiologische Prüfung des Samens der Paeonia officinalis gelegt. Der Samen wurde anfänglich wie die bisher verwandte Droge von Haage & Schmidt in Erfurt, später von Caesar & Loretz in Halle bezogen und von der letzteren Firma zu feinem Pulver vermahlen. Das Samenmehl wurde mit destilliertem Wasser bei Zimmertemperatur unter häufigem Umschütteln lange Stunden extrahiert und diese Operation nach geschehenem Abpressen mehrere Male wiederholt. Das weitere Verfahren zur Herstellung des Samen-Alkaloids war genau dasselbe wie dasjenige, welches bei der Wurzel zur Anwendung gekommen und vorstehend beschrieben ist. Bezüglich der Ausbeute gebe ich folgende Zahlen:

18. 7. 1914	823 g	Samenpulver ergaben	1,9 g	Alkaloidbase.
6. 10. 1914	960 g	„ „	0,51 g	„
16. 11. 1914	3000 g	„ „	3,2 g	„
9. 12. 1914	3000 g	„ „	2,4 g	„

Die Alkaloidbase des von Haage & Schmidt bezogenen Samens der Paeonia officinalis vom 18. 7. 1914 ergab folgende Reaktionen:

1. konzentrierte Salpetersäure . . grasgrün,
2. „ Schwefelsäure . . braun,
3. Fröhde . . . . braun,



4. Mandelin . . . . bräunlich?
5. Mecke . . . . braunrot,
6. Marquis . . . . bräunlich.

Es zeigte sich also eine fast genaue Uebereinstimmung mit der oben beschriebenen Reaktion des Wurzelalkaloids.

Das am 16. 11. 1914 von Haage & Schmidt bezogene Samenquantum war sehr fettreich und liess sich nicht zu so feinem Pulver verarbeiten, wie die früheren Mengen. Die Reaktionen waren folgende:

1. konzentrierte Salpetersäure . . . gelb,
2. „ Schwefelsäure . . rotbraun,
3. Fröhde . . . . rotbraun,
4. Mandelin . . . . bräunlich,
5. Mecke . . . . bräunlich,
6. Marquis . . . . bräunlich.

Das aus der von Caesar & Loretz direkt bezogenen Samenmenge vom 9. 12. 1914 hergestellte Alkaloid zeigte folgende Reaktionen:

1. konzentrierte Salpetersäure . gelb,
2. „ Schwefelsäure . rotbraun,
3. Fröhde . . . . schwarzbraun,
4. Mandelin . . . . braun,
5. Mecke . . . . braunrot,
6. Marquis . . . . bräunlich.

Es ergibt sich also, dass die Ausbeute an reiner Base Schwankungen unterliegt, welche sich aus der verschiedenen Beschaffenheit und Provenienz der Droge erklären; auch die Nuancen der Farbenreaktionen sind wohl zum grössten Teile auf denselben Grund zurückzuführen, teilweise aber auch dadurch entstanden, dass die Alkaloidbase trotz vielfacher Bemühungen noch nicht vollkommen rein von mir dargestellt werden konnte, wie die nachfolgenden Verbrennungswerte der Substanzmenge vom 18. 7. 1914 ergeben: H = 4,72 pCt., C = 29,02 pCt., N = 0,72 pCt., Asche = 19,61 pCt.

Wenn ich das Resultat meiner chemischen Untersuchungen noch einmal kurz zusammenfasse, so habe ich festzustellen, dass ich sowohl aus der Wurzel, wie aus dem Samen der Paeonia officinalis eine Alkaloidbase hergestellt habe. Da aber die Ausbeute aus dem Samen eine grössere war, wurde schliesslich nur das Samenmehl als Ausgangspunkt benutzt. Es gelang, die Alkaloidbase in der Form eines hellgelben und amorphen Pulvers herzustellen, welches die oben beschriebenen Reaktionen aufwies. Dieser Körper, dessen Zusammensetzung die vorstehenden Verbrennungswerte erkennen lassen, erwies sich als stark hygroskopisch und rein wasserlöslich. Ich war deshalb gezwungen, alle im folgenden beschriebenen Experimente mit einer wässrigen Lösung des Samen-Alkaloids (in den Protokollen mit S.-A. bezeichnet) auszuführen, welcher zu Konservierungszwecken etwas Alkohol zugesetzt wurde.

Die von mir mit dem Samen-Alkaloid angestellten Experimente dienten zur Feststellung der Wirksamkeit auf den Blutdruck und die



Atmung beim Kaninchen, sowie auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, ferner der Einwirkung auf das überlebende Froschherz mit Hilfe des von mir verbesserten[1]) Williams'schen Apparates. Sodann studierte ich die durch das Samen-Alkaloid hervorgerufenen Veränderungen des Tonus der Nierenkapillaren und untersuchte den Einfluss auf den virginalen und graviden Uterus beim Meerschweinchen. In dieser Reihenfolge gebe ich nachstehend die Ergebnisse meiner Experimente.

Der Blutdruck der rechten Carotis der betreffenden Kaninchen wurde am Kymographion registriert und in die linke grosse Halsvene die Alkaloidlösung injiziert, ohne dass irgend eine Einwirkung auf den Blutdruck oder die Atmung zu konstatieren gewesen wäre.

1. Versuch vom 2. 2. 15. Kaninchen: Blutdruck, Atmung. Intravenös 0,020 g S.-A.

12 Uhr 5 Min. Normalkurve.
12 „ 45 „ injiziert 0,002 g S.-A.
12 „ 49 „ „ 0,002 g S.-A.
12 „ 54 „ „ 0,008 g S.-A.
1 „ — „ „ 0,008 g S.-A.
1 „ 30 „ Ende. Beobachtungszeit: 1 Std. 25 Min.

Keine Einwirkung auf Blutdruck und Atmung.

2. Versuch vom 5. 2. 15. Kaninchen: Blutdruck, Atmung. Intravenös 0,040 g S.-A.

12 Uhr 6 Min. Normalkurve.
12 „ 11 „ injiziert 0,016 g S.-A.
12 „ 24 „ „ 0,016 g S.-A.
5 „ 20 „ „ 0,008 g S.-A.
6 „ — „ Ende. Beobachtungszeit: 5 Std. 54 Min.

Keine Einwirkung auf Blutdruck und Atmung.

3. Versuch vom 3. 2. 15. Kaninchen: Blutdruck, Atmung. Intravenös 0,064 g S.-A

11 Uhr 53 Min. Normalkurve.
12 „ 10 „ injiziert 0,016 g S.-A.
12 „ 17 „ „ 0,016 g S.-A.
5 „ 45 „ „ 0,016 g S.-A.
5 „ 50 „ „ 0,016 g S.-A.
6 „ 30 „ Ende. Beobachtungszeit: 6 Std. 37 Min.

Keine Einwirkung auf Blutdruok und Atmung.

4. Versuch vom 16. 2. 15. Kaninchen: Blutdruck, Atmung. Intravenös 0,080 g S.-A.

11 Uhr 55 Min. Normalkurve.
12 „ 7 „ injiziert 0,016 g S.-A.
12 „ 9 „ „ 0,016 g S.-A.
3 „ — „ „ 0,016 g S.-A.
3 „ 4 „ „ 0,016 g S.-A.
3 „ 17 „ „ 0,016 „ S.-A.
5 „ 15 „ Ende. Beobachtungszeit: 5 Std. 20 Min.

Keine Einwirkung auf Blutdruck und Atmung.

---

1) Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Diese Zeitschr. 1914. Bd. 15. S. 385.



Bei der Ausführung der Blutdruckexperimente stellte sich die überraschende Tatsache heraus, dass sehr häufig nach Vornahme der intravenösen Injektion eine Gerinnung in der Arterienkanüle auftrat. Diese öfter wiederkehrende Erscheinung rief in mir die Ueberzeugung wach, dass das Samenalkaloid eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des im lebenden Tiere kreisenden Blutes verursacht. Um diese Annahme, welche von ausserordentlich grosser Bedeutung für die praktische Verwendbarkeit des Samenalkaloids sein würde, zu bestätigen, sind die nachfolgend beschriebenen Blutuntersuchungen nach der von Schultz[1]) angegebenen Methode ausgeführt worden. Dieselbe beruht darauf, dass in eine 10 cm lange Glaskapillare, welche aus 16 gleich grossen, aneinandergereihten Hohlperlen besteht, einige Tropfen Blutes eingezogen, darauf nach gleichen Zeitintervallen die einzelnen, mit einer kleinen Feile umritzten Perlen abgebrochen und in Reagenzgläser mit je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung geworfen werden. Man beobachtet den Moment, wo das erste schwache Gerinnsel in einer solchen Perle auftritt, markiert ferner die Zeit, wenn die Hälfte der Perle von geronnenem Blute angefüllt ist, und bezeichnet als das Ende der Untersuchung den Augenblick, wo ein kompaktes Gerinnsel den Inhalt der Glasperle ausmacht, ohne dass sich in der Kochsalzlösung noch Blut ausschütteln liesse, dieselbe also vollständig klar bleibt. Meiner Ansicht nach beruht die technische Schwierigkeit dieses Verfahrens, nachdem die gewiss nicht leichte Frage der Hohlperlenkapillaren von dem Autor auf das vorzüglichste gelöst worden ist, in der Beobachtung der bei der Entnahme des Blutes notwendigen Vorsichtsmassregeln. Um ganz einwandfreie Resultate zu erzielen und die Einwirkung thrombokinatischer Fermente sicher zu vermeiden, habe ich das zu untersuchende Blut mit Hilfe einer Glaskanüle der Carotis entnommen und vor jeder solchen Entnahme eine neue Kanüle, welche sorgfältig mit Aq. dest., Alkohol und Aether gereinigt und vollkommen trocken war, eingebunden, weil sonst wesentlich andere Werte erhalten werden, als die bei Beobachtung dieser Vorschrift resultierenden. Ausserdem empfehle ich, die in gleicher Weise vorbereitete Hohlperlenkapillare und Rekordspritze durch Stückchen sehr feinen Gummischlauches mit der Arterienkanüle zu verbinden; auf diese Weise hat man es bei vorsichtigem Oeffnen der Arterienklemme vollkommen in der Hand, den Bluteintritt in die Hohlperlenkapillare zu regulieren und jeden Lufteintritt zu vermeiden. Unter Anwendung dieser Sicherheitsmassregeln sind nachstehende Versuche an Kaninchen ausgeführt. Die Zeitintervalle zwischen dem Abbrechen der einzelnen Perlen betragen genau 1 Minute und werden durch die römischen Zahlen der obersten horizontalen Reihe der folgenden Protokolle wiedergegeben. Es entsprechen demnach diese römischen Ziffern auch den Nummern der mit je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Reagenzgläser, in welchen die Ausschüttelung der abgebrochenen Hohlperlen vorgenommen worden ist.

---

1) Schultz, Eine neue Methode zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12. S. 527.



Nummer der Versuche	Datum 1915	Zeitintervalle von 1 Minute												Zeit nach der Injektion in Minuten
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
		a) Normalversuche.												
1	4. 5.	0	0	0	+	+	++	++	++	+++				
2	5. 5.	0	0	0	+	+	++	++	++	+++				
3	do.	0	0	0	+	+	++	++	++	+++				
4	do.	0	0	0	+	++	++	++	++	+++				
5	do.	0	0	0	+	++	++	++	++	+++				
		b) Samenalkaloid: 0,115 g. — Kaninchen: Gewicht 1400 g.												
1	6. 5.	0	0	+	+	++	++	++	++	+++				5 Min.
2	do.	0	+	++	+++									24 „
3	do.	0	+	++	+++									39 „
4	do.	+	++	+++										54 „
5	do.	+	++	++	++	+++								84 „
		c) Samenalkaloid: 0,16 g. — Kaninchen: Gewicht 2450 g.												
1	21. 6.	0	0	+	++	++	++	+++						5 Min.
2	do.	+	++	++	+++									23 „
3	do.	+	++	+++										32 „
4	do.	0	+	++	++	+++								43 „
5	do.	+	+++											53 „
6	do.	++	+++											68 „
7	do.	++	++	+++										76 „
8	do.	++	+++											84 „

Zur Erklärung der vorstehenden Tabellen teile ich mit, dass mit einer Null diejenigen Hohlperlen bezeichnet werden, aus denen sich das gesamte Blut ohne Gerinnsel ausschütteln lässt. Ein Kreuz bedeutet, dass zwar die grösste Menge Blut des Perleninhaltes in die physiologische Kochsalzlösung des Reagenzglases noch übergeht, aber doch schon feine Gerinnsel auftreten. Zwei Kreuze markieren den Moment, wo annähernd die Hälfte in der Glasperle fest geronnen ist. Mit drei Kreuzen habe ich, ebenso wie Schultz, den Schluss der Beobachtung bezeichnet, wo die Glasperle von einem festen Gerinnsel ausgefüllt ist und die physiologische Kochsalzlösung beim Schütteln vollständig klar bleibt. Der erste Versuch ist mit normalem Blute ausgeführt, der zweite und dritte nachdem in die linke Vena jug. eines 1400 g bzw. 2450 g schweren Kaninchens 0,115 g bzw. 0,16 g Samenalkaloid in wässriger Lösung injiziert war. Die nach dieser Injektion bis zur nächstfolgenden Blutentnahme verstrichene Zeit in Minuten ist hinter jedem Versuche bemerkt. Aus dem Vergleiche der drei Tabellen ergibt sich unmittelbar, dass das Samenalkaloid eine Beschleunigung der Blutgerinnung verursacht. Die Steigerung der Koagulationsfähigkeit des Blutes tritt bereits deutlich 5 Minuten nach der intravenösen Injektion hervor, erfährt im Laufe der nächsten Stunde eine beträchtliche Zunahme, welche in dem zweiten Versuche bei 54 Minuten, in dem dritten bei 68 Minuten ihre Höhe erreicht. Während diese Maximalwirkung im zweiten Falle bei 84 Minuten eine leichte Verringerung erfährt, ist sie in dem dritten Versuche bei 84 Minuten noch vollständig erhalten und damit der Beweis erbracht,



dass diese Eigenschaft des Samenalkaloids sich unter Umständen im lebenden Tiere $1^1/_2$ Stunden lang erhalten kann. Diese Tatsache, auf welche ich am Schlusse meiner Arbeit Bezug nehme, ist meines Erachtens von grosser Bedeutung für die Verwendbarkeit des Samenalkaloids in der Praxis. Ich will nicht unerwähnt lassen, dass die obigen, durch die exakte Schultz'sche Methode gewonnenen Resultate mit meinen eingangs geschilderten Beobachtungen bei Gelegenheit der Blutdruckversuche völlig übereinstimmen.

Um zu erweisen, ob das Samenalkaloid eine Einwirkung auf den Herzmuskel als solchen besitzt, habe ich eine Reihe von Untersuchungen am überlebenden Froschherzen nach der von mir verbesserten Williamsschen Methode ausgeführt. Es ergab sich, dass das Samenalkaloid keinerlei Einfluss auf die Tätigkeit des Herzmuskels besitzt, indem es gelang, das isolierte Herz viele Stunden lang im vergifteten künstlichen Kreislaufe bei unveränderter Funktion am Leben zu erhalten.

1. Versuch vom 13. 10. 14. Temporaria. Zusatz von 0,0475 g S.-A. Kein Stillstand: 60 Minuten beobachtet.

2. Versuch vom 13. 10. 14. Temporaria. Zusatz von 0,0713 g S.-A. Kein Stillstand: 60 Minuten beobachtet.

3. Versuch vom 15. 10. 14. Temporaria. Zusatz von 0,095 g S.-A. Kein Stillstand: 180 Minuten beobachtet.

4. Versuch vom 16. 10. 14. Temporaria. Zusatz von 0,095 g S.-A. Kein Stillstand: 405 Minuten beobachtet.

Die zu diesen Herzversuchen verwandten Substanzmengen sind ausserordentlich grosse im Vergleiche zu denjenigen, deren Herzwirkung ich in der oben genannten Arbeit[1]) ermittelt habe. Die Quantität der dort bestimmten Herzmittel schwankt zwischen 0,2 und 4,0 mg, während bei den vorstehenden Versuchen viele Zentigramme des Samenalkaloids Verwendung gefunden haben, ohne dass selbst bei sehr langer Beobachtungszeit die geringste Wirkung zu konstatieren gewesen wäre.

Was nun die Beeinflussung der peripheren Gefässe, insbesondere der Kapillaren durch das Samenalkaloid anbelangt, so habe ich zunächst einige Bemerkungen über die Technik, sowie über anderweitig sich ergebende Schwierigkeiten der Versuchsanordnung zu machen. Kobert[2]) hat die Aufmerksamkeit bereits darauf gelenkt, dass bei Vornahme künstlicher Durchblutungen an Warmblütern Organ und Blut von demselben Tiere stammen und eine Steigerung der Bluttemperatur über 39,5° C vermieden werden muss. Ausserdem stellt er die Forderung auf, dass die durch das Gift verursachte Aenderung der Ausflussgeschwindigkeit beim nachherigen Durchströmen mit unvergiftetem Blute wenigstens teilweise wieder zur Norm zurückkehren muss. Die Methodik, welche Pick[3]) anwandte, bestand in der Benutzung einer graduierten Bürette,

1) S. oben.

2) Kobert, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 1886. Bd. 22. S. 81.

3) Pick, Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. Ebenda. 1899. Bd. 42. S. 401.



durch deren Heben und Senken an einem Stativ das Flüssigkeitsniveau konstant erhalten wurde. Ein sehr wichtiges Resultat der Pickschen Untersuchung ist die Tatsache, dass, wenn die gefässkontrahierende Wirkung eines Mittels in einem bestimmten Bezirke erwiesen ist, es einen grossen Fehler bedeuten würde, denselben Effekt in einem anderen Organe vorauszusetzen. Ein weiterer in Betracht zu ziehender Umstand für die Beurteilung der Kapillarwirkung eines chemischen Körpers ist von Mosso[1]) festgestellt, nämlich, dass beim Durchströmen eines exstirpierten Organes mit defibriniertem Blute die Auslaufsgeschwindigkeit langsam geringer wird. Was nun die Frage nach der eigentlichen Technik der Durchblutung anbetrifft, so sind verschiedene Methoden angegeben und eine Reihe von Apparaten konstruiert worden, von denen ich oben bereits einen angedeutet habe; ein solcher, allerdings sehr komplizierter, stammt von Jacobj[2]).

Für meinen speziellen Zweck habe ich mir nach dem Prinzip des konstanten Druckes den durch nebenstehende Abb. 2 illustrierten Apparat konstruiert. In einem mit empfindlichem Thermoregulator versehenen Thermostaten ist ein viereckiger, dickwandiger Glaskasten so eingebaut, dass er mit seinem Boden etwa 2 cm von der Grundfläche des umgebenden Thermostaten entfernt bleibt, auf diese Weise also von allen Seiten von der Wärmflüssigkeit umspült werden kann. Durch ein korrespondierend in der Wand des Glaskastens und des Thermostaten angebrachtes Loch führt ein Glasrohr nach aussen, welches den inneren Glaskasten in der Höhe seines Bodens verlässt. Dieses Glasrohr, welches mit den nötigen Gummidichtungen in den inneren und äusseren Kasten eingefügt ist, dient als Abfluss für das venöse Blut des zu untersuchenden Organes. Es ist ausserhalb des Thermostaten gebogen und lässt das ausfliessende, venöse Blut auf ein Deckgläschen fallen, welches der Hebel eines von mir konstruierten elektrischen Tropfenzählers an seinem äusseren Ende trägt. Dieser genau äquilibrierte Hebel besitzt an seinem vorderen Arme ausserdem ein feines Metallstäbchen, das in eine kleine, gläserne Quecksilberwanne eintaucht und einen elektrischen Stromkreis schliesst, in welchen ein Despretzsches Signal eingeschaltet ist. Dieses registriert die fallenden Tropfen auf einem Kymographion. Unter dem beschriebenen Deckgläschen dient ein graduierter Glaszylinder zur Messung des durchgeflossenen Blutquantums. Ein an einem festen Stativ angebrachter, langer Metallstab trägt ein Blechgefäss, in welchem zwei gleich grosse, zylindrische Glasflaschen so angebracht sind, dass sie mit einem rohrartigen Fortsatze, gut abgedichtet, den Boden verlassen und in einem doppelt durchbohrten Glashahn zusammenlaufen. Von diesem führt ein kurzer Gummischlauch zu einem den Verhältnissen des beschriebenen Thermostaten entsprechend gekrümmten Glasrohre, welches an seinem in

1) Mosso, Ueber die physiologische Wirkung des Cocains. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1887. Bd. 23. S. 190.

2) Jacobj, Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe. Ebenda. 1889. Bd. 26. S. 388. — Ueber das Funktionsvermögen der künstlich durchbluteten Niere. Ebenda. 1892. Bd. 29. S. 27. — Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Ebenda. 1895. Bd. 36. S. 330.

dem Glaskasten befindlichen Ende ein kurzes Stück Gummischlauch trägt, um die Verbindung mit der gläsernen Arterienkanüle des zu untersuchenden Organs herzustellen. Auf gleiche Weise wird die Verbindung zwischen der Venenkanüle und dem oben erklärten Ausflussrohre bewerkstelligt. Mit Hilfe dieses von mir konstruierten Apparates sind die nachstehenden Versuche in folgender Weise ausgeführt.

Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich das defibrinierte Blut desselben Tieres, welches ich, wie bei den von mir veröffentlichten Herz-

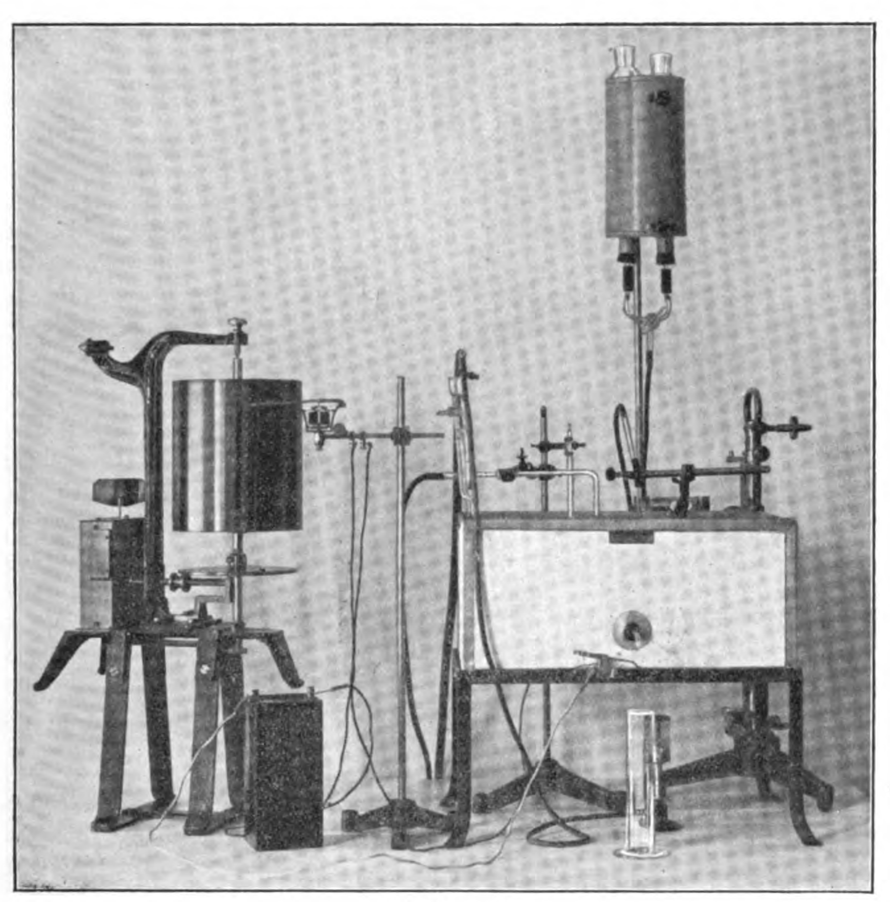


Abbildung 2.

versuchen, in dem Verhältnisse von 1 : 2 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzte. Diese Blutmischung hat sich mir bei meinen Arbeiten am isolierten Herzen als die beste Durchströmungsflüssigkeit erwiesen, und ich kann dieselbe auf Grund meiner zahlreichen Vorversuche auch für den vorliegenden Zweck empfehlen. Es wurden nun je 250 ccm dieser Blutmischung in die zylindrischen Glasgefässe gefüllt und von diesen Quanten das eine mit dem zu untersuchenden Samenalkaloid versetzt. Der Glashahn gestattet die Umschaltung des vergifteten und unvergifteten Blutes nach Belieben. In das umgebende Blechgefäss wurde warmes Wasser getan und so die beiden Blutquanten auf 37,5 ° C unter Kontrolle

eines eingeführten Thermometers während der ganzen Versuchsdauer erhalten. Den Glaskasten füllte man mit Ringerscher Flüssigkeit, deren konstante Temperatur von 37,5° C ein empfindlicher Thermoregulator garantierte. Ein an einem Stativ angeklemmtes, winklig gebogenes und durch einen Gummischlauch mit der Sauerstoffbombe verbundenes Glasrohr liess mit Hilfe eines gut funktionierenden Drosselventils den Sauerstoff in der Ringerflüssigkeit in Perlen aufsteigen. Das aus dem Ausflussrohre kommende und in dem kleinen Masszylinder gemessene Blut wurde durch Sauerstoff arterialisiert, bevor es in das betreffende Druckgefäss zurückgegossen wurde. Es ist zu bemerken, dass alle Versuche bei der gleichen Druckhöhe von 90 cm (gemessen vom Boden des Glaskastens bis zum Flüssigkeitsniveau in der Druckflasche) ausgeführt worden sind, deren Optimum man durch geeignete Vorversuche ermittelte. Alle nachstehenden Experimente sind an Schweinenieren ausgeführt, welche in dem Schlachthause sofort dem getöteten Tiere entnommen und in körperwarmer Ringerlösung aufbewahrt, in das Institut gebracht wurden. Es kam natürlich darauf an, dass die Niere unverletzt in ihrer Kapsel erhalten blieb. Nach Ligatur des Ureters band man in die Arterie und Vene eine passende Glaskanüle, welche vermittelst kleiner Schlauchstückchen mit dem Zu- und Abflussrohre des Durchblutungsapparates vereinigt wurden. Eine geeignet gebogene Glashürde hielt die Niere innerhalb der Ringerlösung des Glaskastens in zweckentsprechender Lage.

Nach den Feststellungen von Frey[1]) antwortet die Niere auf eine schwache Blutverdünnung mit einer Tonussteigerung, auf eine starke mit einer Verengerung der Blutgefässe; ausserdem wird nach Mosso[2]) die Durchlaufsgeschwindigkeit in einem exstirpierten Organe bei Benutzung von defibriniertem Blute allmählich verringert. Um diesen experimentellen Tatsachen gerecht zu werden, habe ich zunächst eine Reihe von Normalversuchen, von denen ich nachstehend einen mitteile, ausgeführt, welche beweisen, dass bei Anwendung der von mir oben angegebenen Blutmischung die Tropfenzahl während einer mehrstündigen Beobachtungszeit annähernd konstant erhalten bleiben kann.

Versuch vom 16. 3. 15. Normalversuch. Schweineniere. Anfang 11 Uhr 35 Min., Ende 7 Uhr. Versuchsdauer 7 Std. 25 Min. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

Zeit	Tropfen
11 Uhr 35 Min.	18 Tropfen
12 „ 15 „	14 „
3 „ 20 „	16 „
5 „ 20 „	16 „
6 „ 25 „	12 „
7 „ — „	18 „

Es folgt also unmittelbar, dass während der ganzen, langen Dauer dieses Versuches die Tropfenzahl keine nennenswerte Aenderung erfahren hat, indem die tatsächlich vorhandenen Differenzen so klein sind, dass sie unbeachtet bleiben können. In dem vorliegenden Falle stellte sich

1) Frey, Die Reaktion der Niere auf Blutverdünnung. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 120. S. 136.

2) Mosso, s. oben.



sogar die überraschende Tatsache heraus, dass die Tropfenzahl beim Anfang und Ende des Versuches die gleiche und die Endziffer grösser ist als die vier derselben vorangehenden Werte. Ich bin demnach berechtigt, die kapillarverengernde Wirkung eines Mittels anzunehmen, wenn eine wesentliche Verlangsamung der Tropfenfolge beim Durchblutungsversuch zu konstatieren ist, es andererseits aber gelingt, nach Umschaltung des unvergifteten Blutes eine Steigerung der Tropfenfrequenz zu bekommen, obwohl es in den meisten Fällen nicht möglich sein wird, die Anfangsgeschwindigkeit vollkommen wieder zu erreichen. Um den physiologischen Beweis einer solchen kapillarverengernden Wirkung vollständig zu erbringen, müsste als zweite Forderung aufgestellt werden, dass auch die Durchlaufsmenge während der genannten Einwirkung verringert würde und nach Umschaltung des guten, unvergifteten Blutes annähernd zur anfänglichen Quantität zurückkehrte. Dieses zweite Postulat ist nicht bei jedem Versuche erfüllt worden, indem häufig nach Auswechslung der Giftlösung mit gutem Blute die zu erwartende Steigerung der Ausflussmenge ausblieb. Zweifelsohne spielt die Dauer der Gifteinwirkung eine grosse Rolle; hält dieselbe zu lange Zeit an, so wird dadurch eine derartige Alteration der Kapillarwände hervorgerufen, dass auch nach längerem Durchströmen mit gutem Blute eine Reparation nicht mehr möglich ist. Diese von mir von vornherein gemachte Voraussetzung fand ich bei einer Reihe von orientierenden Experimenten bestätigt. Man darf also die Giftlösung nur relativ kurze Zeit einwirken lassen, um die Rückkehr zur Norm bis zu einer gewissen Grenze wenigstens wieder erzielen zu können. Ich möchte an dieser Stelle auf eine Schwierigkeit aufmerksam machen, welche sich bei Vornahme einer grossen Reihe solcher Untersuchungen herausgestellt hat, nämlich den Zeitpunkt genau zu markieren, wo die Giftwirkung in der Niere einsetzt, oder nach Umschaltung des unvergifteten Blutes aufhört. Diese Frage ist sehr wichtig zur Bestimmung der Dauer der Giftwirkung und lässt sich nur mit Hilfe eines Indikators lösen, welcher der Blutmischung beigemengt wird, ohne irgend welchen Einfluss auf die Niere zu besitzen, und eventuell durch eine exakte Farbenreaktion am Ausflussrohre nachzuweisen ist. Indem ich mir die Lösung dieser Aufgabe für spätere Zeiten vorbehalte, möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass sich zu diesem Zwecke möglicherweise das Indigkarmin eignen könnte, welches nach Filehne[1]), Silbermann[2]) und Kionka[3]) zur Methode der Selbstfärbung lebender Organe benutzt und als absolut ungiftig bezeichnet wird.

Um die soeben mitgeteilten Tatsachen zu belegen, gebe ich aus einer grossen Anzahl von Durchlaufsversuchen, welche ich mit dem Samenalkaloid an Schweinenieren vorgenommen habe, einige Beispiele. Die ersten fünf Protokolle genügen hinsichtlich der Tropfenzahl den aufgestellten Bedingungen, während die beiden letzten den auseinander-

1) Virchow's Arch. Bd. 121. S. 606.

2) Ebenda. Bd. 117. S. 288.

3) Kionka, Ueber die Giftwirkung der schwefligen Säure und ihrer Salze. Habilitationsschr. 1896. S. 8.



gesetzten Forderungen sowohl bezüglich der Tropfenfrequenz wie der Durchlaufsmenge entsprechen. Zum Verständnis bemerke ich, dass die Zahl der Tropfen auf 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek. ausgezählt worden ist.

1. Versuch vom 22.3.15. Schweineniere: 0,192 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

11 Uhr 15 Min. Anfang, 7 Uhr 30 Min. Ende. Beobachtungszeit: 8 Std. 15 Min.

11 Uhr 15 Min. 8 Tropfen.
12 „ — „ Zusatz von 0,192 g S.-A.
3 „ 22 „ 4 Tropfen.
4 „ 30 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
6 „ 25 „ 7 Tropfen.

2. Versuch vom 23.3.15. Schweineniere: 0,256 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

9 Uhr 45 Min. Anfang, 7 Uhr 10 Min. Ende. Beobachtungszeit: 9 Std. 25 Min.

10 Uhr 50 Min. 17 Tropfen.
11 „ — „ Zusatz von 0,256 g S.-A.
11 „ 15 „ 5 Tropfen.
12 „ 45 „ 2 Tropfen.
2 „ 30 „ 1 Tropfen.
2 „ 34 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
3 „ 50 „ 4 Tropfen.
4 „ 30 „ 5 Tropfen.

3. Versuch vom 27. 4. 15. Schweineniere: 0,23 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

12 Uhr 10 Min. Anfang, 6 Uhr 30 Min. Ende. Beobachtungszeit: 6 Std. 20 Min.

12 Uhr 25 Min. 12 Tropfen.
12 „ 45 „ Zusatz von 0,23 g S.-A.
1 „ 40 „ 6 Tropfen.
3 „ 25 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
3 „ 55 „ 12 Tropfen.

4. Versuch vom 29. 4. 15. Schweineniere: 0,23 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

11 Uhr Anfang, 6 Uhr 45 Min. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 45 Min.

11 Uhr — Min. 8 Tropfen.
12 „ — „ Zusatz von 0,23 g S.-A.
1 „ 20 „ 6 Tropfen.
2 „ — „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
2 „ 25 „ 7 Tropfen.

5. Versuch vom 30. 4. 15. Schweineniere: 0,23 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

10 Uhr 30 Min. Anfang, 6 Uhr 50 Min. Ende. Beobachtungszeit: 3 Std. 20 Min.

10 Uhr 30 Min. 17 Tropfen.
12 „ 10 „ Zusatz von 0,23 g S.-A.
3 „ 55 „ 3 Tropfen.
4 „ 55 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
5 „ 30 „ 16 Tropfen.

6. Versuch vom 26. 4. 15. Schweineniere: 0,23 g Samenalkaloid: 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

12 Uhr 20 Min. Anfang, 7 Uhr 25 Min. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 5 Min.



a) Tropfenzahl:

12 Uhr 20 Min. 16 Tropfen.
3 „ 50 „ Zusatz von 0,23 g S.-A.
4 „ 15 „ 4 Tropfen.
4 „ 58 „ 4 Tropfen.
5 „ 29 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
6 „ 14 „ 8 Tropfen.

b) Durchgelaufene Menge in Kubikzentimetern pro Minute:

12 Uhr 20 Min. bis 1 Uhr 16 Min. = 7 ccm.
1 „ 25 „ Zusatz von 0,115 g S.-A.
1 „ 25 „ bis 3 Uhr 45 Min. = 6 ccm.
3 „ 50 „ Zusatz von 0,115 g S.-A.
3 „ 45 „ bis 5 Uhr 28 Min. = 0,5 ccm.
5 „ 29 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
5 „ 29 „ bis 7 Uhr 25 Min. = 0,5 ccm.

7. Versuch vom 28. 4. 15. Schweineniere: 0,23 g Samenalkaloid:250 ccm Blutmischung. 1 cm Abscissenlänge = 17 Sek.

11 Uhr Anfang, 8 Uhr 2 Min. Ende. Beobachtungszeit: 9 Std. 2 Min.

a) Tropfenzahl:

11 Uhr — Min. 16 Tropfen.
12 „ 14 „ Zusatz von 0,23 g S.-A.
12 „ 30 „ 10 Tropfen.
3 „ 15 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
3 „ 40 „ 23 Tropfen.
5 „ 20 „ umgeschaltet, vergiftetes Blut.
6 „ 15 „ 17 Tropfen, unterbrochen durch freie Intervalle von regelmässig 23 und 24 Sek. Dauer.
7 „ — „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
7 „ 40 „ bis 8 Uhr 2 Min. 30 Tropfen. Bestehenbleiben der Periodicität freier Intervalle, welche aber auf 11, 12, 13, 14 Sek. abgekürzt sind.

b) Durchgelaufene Menge in Kubikzentimetern pro Minute:

3 Uhr 15 Min. bis 5 Uhr 20 Min. = 3,2 ccm.
5 „ 20 „ umgeschaltet, vergiftetes Blut.
5 „ 20 „ bis 7 Uhr 15 Min. = 2,3 ccm.
7 „ 15 „ umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
7 „ 15 „ bis 8 Uhr 2 Min. = 2,3 ccm.

Während die sechs ersten Fälle ohne weiteres verständlich sind, habe ich bezüglich des siebenten folgende Auseinandersetzungen zu machen. Nach der zweiten Einschaltung des vergifteten Blutes zeigte sich eine Periodizität der Kurve, indem nach einer Reihe von Tropfen ein Intervall regelmässig wiederkehrte, in welchem kein Tropfen fiel und infolgedessen das Despretz'sche Signal im Ruhezustande verblieb. Es wurden 18 solcher Intervalle, also Tropfenpausen, mit dem Chronoskop gemessen und festgestellt, dass die Dauer dieser Pausen zwischen 22 und 24 Sekunden schwankte, also fast genau gleich gross war. Nach Umschaltung des unvergifteten, guten Blutes blieb diese Periodicität zwar bestehen, aber es wurden die Abschnitte der aufeinander folgenden Tropfen grösser und



im Gegensatze dazu die Pausen kürzer, indem die tropfenfreien Zeiten zwischen 11 und 14 Sekunden betrugen. Die Nierensektion ergab eine tadellose Durchblutung. Die Erklärung dieser Erscheinung beruht darauf, dass die durch zahlreiche Versuche bewiesene kapillarverengernde Wirkung des Samenalkaloids zu einem temporären Spasmus geführt hat, dessen Dauer durch die Einwirkung des guten, unvergifteten Blutes zwar auf die Hälfte verringert, aber während der Beobachtungszeit nicht ganz aufgehoben werden konnte.

Die Untersuchung des Samenalkaloids hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf den Meerschweinchenuterus wurde nach genau derselben Methode ausgeführt, welche ich eingangs beim Wurzelalkaloid beschrieben habe. Mit dem virginalen Uterus wurden 9, mit dem Uterus von Muttertieren, welche nicht trächtig waren, aber einmal geworfen hatten, 4, und mit gravidem Uterus 5, im ganzen also 18 einwandfreie Versuche angestellt. Im nachstehenden gebe ich einige Beispiele.

A. Uterus im virginalen Zustande.

1. Versuch vom 7. 1. 15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,032 g : 60 ccm Ringer.

10 Uhr vorm. Anfang, 7 Uhr 10 Min. abends Ende. Beobachtungszeit: 9 Std. 10 Min.

Die anfänglichen Spontanbewegungen zeigen Exkursionen von $2^1/_2$—$4^1/_2$ cm Länge. Nach dem Zusatze von 0,032 g S.-A. hören sofort diese stärkeren, peristaltischen Bewegungen auf; statt dessen erhebt sich die Kurve 6 cm über die Normallinie und bleibt bis zum Abbruche des Versuches auf dieser Höhe als feingezackte Linie mit höchstens 1 mm grossen Exkursionen (Tetanus).

2. Versuch vom 8. 1. 15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,016 g : 70 ccm Ringer.

12 Uhr 50 Min. mittags Anfang, 6 Uhr 35 Min. abends Ende. Beobachtungszeit: 5 Std. 45 Min.

12 Uhr 50 Min. bis 2 Uhr 5 Min. Spontanbewegungen. Exkursionen bis zu 1 cm Länge; die Kurve bewegt sich 5—$7^1/_2$ cm über der Normallinie. Nach dem Zusatze von 0,016 g S.A. erhebt sich die Kurve auf $11^1/_2$, 13, 14 cm um 4 Uhr 25 Min. nachm., und zeigt bei Abbruch des Versuches noch eine Höhe von 11 cm. Die Exkursionen dieses Abschnittes zeigen Schwankungen bis zu $1^1/_2$ cm Länge.

3. Versuch vom 12. 1. 15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,008 g : 80 ccm Ringer.

12 Uhr mittags Anfang, 7 Uhr abends Ende. Beobachtungszeit: 7 Std.

Die Spontanbewegungen zeigen Exkursionen bis zu $2^1/_2$ cm. Nach dem Zusatze von 0,008 g S.-A. vergrössern sich diese Zeichnungen bis zu $7^1/_2$ cm. Die Höhe der Kurve beträgt anfänglich maximal 9 cm und steigt bis gegen Ende des Versuches auf $12^1/_2$ cm über die Normallinie.

4. Versuch vom 15. 1. 15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,0176 g : 60 ccm Ringer.

Anfang am 15. 1. 15. 11 Uhr 45 Min. vorm., Ende am 16. 1. 15. 5 Uhr 45 Min. nachm. Beobachtungszeit: 30 Std.

11 Uhr 45 Min. Spontanbewegungen. Kurve 7 cm über der Normallinie, senkt sich gegen 1 Uhr bis zu $2^1/_2$ cm. Nach dem Zusatze des S.-A. steigt die Kurve bis zu $12^1/_2$ cm Höhe und zeigt bis 8 Uhr abends Schwankungen zwischen $10^1/_2$ und 4 cm. Die Maximalerhebung am zweiten Tage 12 Uhr mittags betrug 12 cm.

B. Uterus von nicht trächtigen Muttertieren.

1. Versuch vom 28. 9. 14. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,190 g : 60 ccm Ringer.

11 Uhr Anfang, 6 Uhr Ende. Beobachtungszeit: 7 Std.

11 Uhr Spontanbewegungen. 1 Uhr 55 Min. Zusatz von 0,190 g S.-A. Die anfänglich maximal $^1/_2$ cm grossen Exkursionen stiegen 3 Uhr 25 Min. bis zu 3 cm Länge,



wo die Höhe der Kurve über der Normallinie 8 cm betrug. Bis 6 Uhr stieg die Kurve auf $10^1/_2$ cm.

2. Versuch vom 19.1.15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,020 g : 60 ccm Ringer.

11 Uhr 15 Min. vorm. Anfang, 7 Uhr 30 Min. abends Ende. Beobachtungszeit: 8 Std. 15 Min.

11 Uhr 15 Min. Spontanbewegungen. 12 Uhr 15 Min. Kurvenhöhe $9^1/_2$ cm; nach Zusatz Steigerung auf 13 cm, 4 Uhr 21 Min. auf 15 cm über die Normallinie; Exkursionen des Schreibhebels 6 cm.

3. Versuch vom 22.1.15. Uterus in toto. Samenalkaloid 0,040 g: 60 ccm Ringer.

11 Uhr 15 Min. vorm. Anfang, 7 Uhr 30 Min. Ende. Beobachtungszeit: 8 Std. 15 Min.

11 Uhr 15 Min. Spontanbewegungen. Maximale Höhe der Kurve über der Normallinie 11 cm; nach Zusatz 12 Uhr 35 Min. $13^1/_2$ cm; diese Höhe bleibt mit kleinen Schwankungen bis zum Abbruche des Versuches bestehen. Die Exkursionen schwanken zwischen 0,1 cm 2 Uhr (Tetanus) und 1 cm bis zum Ende.

Bei dieser Serie von Versuchen wurde zum Schluss die vergiftete Ringerlösung mit dem gleichen Quantum unvergifteter ausgewechselt; der Erfolg war, dass die anfängliche Normalzeichnung wiederkehrte.

C. Uterus von trächtigen Tieren.

1. Versuch vom 29. 9. 14. Uterus in toto. Rechtes Horn gravid, linkes Horn nicht gravid, schreibt. Samenalkaloid 0,190 g : 60 ccm Ringer.

11 Uhr Anfang, 6 Uhr 40 Min. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 40 Min.

11 Uhr Kurve 5 cm über der Normallinie, Exkursionen bis zu $^1/_2$ cm. 12 Uhr Zusatz von 0,190 g S.-A.; sofortiges Ansteigen der Kurve maximal bis $8^1/_2$ cm bei 2 Uhr 25 Min.; von 2 Uhr 30 Min. bis zum Ende auf $9^1/_2$ cm mit kleinen Schwankungen, sowie Vergrösserung der Exkursionen bis zu 4 cm.

2. Versuch vom 30. 9. 14. Uterus in toto. Rechtes Horn gravid, linkes Horn nicht gravid, schreibt. Samenalkaloid 0,285 g : 60 ccm Ringer.

11 Uhr vorm. Anfang, 6 Uhr 15 Min. abends Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 15 Min.

11 Uhr Kurvenhöhe $6^1/_2$ cm, 12 Uhr 10 Min. Zusatz von 0,285 g S.-A. Erhebung maximal bei 2 Uhr 15 Min. 10 cm. Exkursionen im Anfange von 2 mm, nach Zusatz bis zu 1 cm.

3. Versuch vom 25. 1. 15. Uterus in toto. Ein Horn gravid, das andere Horn nicht gravid, schreibt. Samenalkaloid 0,024 g : 60 ccm Ringer.

11 Uhr 15 Min. vorm. Anfang, 8 Uhr 15 Min. abends Ende. Beobachtungszeit: 9 Std.

12 Uhr Kurvenhöhe $4^1/_2$ cm; Zusatz von 0,024 g S.-A. Steigerung der Kurve maximal 3 Uhr 15 Min. auf $10^1/_2$ cm, 4 Uhr 25 Min. auf 11 cm über die Normallinie; annähernd gleiche Höhe bis zum Schluss. Anfängliche Exkursionen 1 mm, nach Zusatz bis 1 cm.

Durch diese Protokolle wird der Beweis erbracht, dass das Samenalkaloid den Meerschweinchen-Uterus im virginalen und graviden Zustande, sowie denjenigen nicht trächtiger Muttertiere in dem Sinne einer energischen Steigerung des Tonus und einer Kräftigung der einzelnen peristaltischen Bewegungen beeinflusst. Vergleichende Untersuchungen, welche ich in grösserer Anzahl mit Secale-Präparaten des Handels von anerkannt sehr hohem Gehalte an wirksamen Prinzipien angestellt habe, ergaben als Resultat, dass das Samenalkaloid seine Wirkung in ganz gleicher, aber etwas schwächerer Weise entfaltet.

Meine Experimente erbringen also den Beweis, dass das Samenalkaloid, abgesehen von der zuletzt beschriebenen Uteruswirkung, die Nierenkapillaren verengert und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes im lebenden Körper steigert, ohne eine nachweisbare Einwirkung auf den Blutdruck oder das Herz des Warmblüters selber zu besitzen. Deshalb fühle ich mich auf Grund meiner Feststellungen berechtigt, das Samenalkaloid oder dessen Salze zur klinischen Verwendung zu empfehlen. Die in Betracht kommenden Indikationen dürften Uterusblutungen aus verschiedenen Ursachen sein, welche nicht mit schweren anatomischen Veränderungen verknüpft sind; ferner Blutungen aus anderen Organen, insbesondere Nieren- und Lungenblutungen. Nach Pick's[1]) Untersuchungen darf man allerdings nicht die für die Nierenkapillaren von mir erwiesene Tatsache bei den Lungenkapillaren ebenfalls als vorhanden annehmen, aber selbst bei dem eventuellen Fehlen der vasokonstriktorischen Eigenschaft des Paeoniaalkaloids in dem letzteren Organe würde der Einfluss dieser Substanz auf die Blutgerinnung die Verwendung auch gegen Lungenblutungen aussichtsvoll erscheinen lassen. Gerade bei dieser Indikation ist es sehr wertvoll, dass das Samenalkaloid Herz und Blutdruck absolut nicht beeinflusst, andererseits aber die Gerinnungsfähigkeit des Blutes in beträchtlicher Weise und langdauernd erhöht.

1) Siehe oben.

II.

Ueber Arzneigemische und ihre Wirkungen.

Von

Prof. Dr. **Emil Bürgi** (Bern).

Die nachfolgenden Ausführungen bilden eine Einleitung zu einer grösseren Zahl von Arbeiten über die pharmakologische Wirkung von Arzneigemischen, die in dieser Zeitschrift erscheinen. Die meisten von diesen Untersuchungsreihen sind schon seit längerer Zeit abgeschlossen, aus äusseren Gründen aber bis dahin nicht zum Druck gegeben worden. Ich möchte sie nicht ohne einige Erläuterungen an die Oeffentlichkeit gelangen lassen.

Meinen Standpunkt in der Frage der Arzneikombinationen habe ich noch vor kurzem charakterisiert[1]). Ich sehe keinen Grund, der mich zwingen könnte, von meinen ursprünglichen Anschauungen im wesentlichen abzuweichen. Ich bin nach wie vor überzeugt, dass Kombinationen durchaus gleichsinnig wirkender Arzneien nur einen Additionseffekt haben können, und dass verstärkte Werte einzig und allein bei Arzneigemischen zu finden sind, deren Glieder verschiedenartig wirkenden Gruppen angehören. Wie ich in der eben erwähnten Publikation schon dargelegt habe, scheint mir der erste Teil dieses Satzes sicherer begründet als der zweite. Ich will damit hauptsächlich sagen, dass die Kombination zweier durchaus gleichartig wirkender Arzneien (z. B. die von zwei Narkotika der Fettreihe) nur einen Additionswert haben kann, dass aber bei Kombinationen von Arzneien aus verschiedenen Gruppen die Potenzierung vielleicht auch einmal ausbleiben könne. Selbst ausgesprochene Gegner meiner Anschauungen geben zu, dass dieser Satz immer noch dem Tatsachenmaterial auf dem Gebiete der Arzneigemische am besten entspricht. Viele sogenannte Ausnahmen waren nur scheinbare. So sind die Angaben von Breslauer und Woker[2]), dass sich die verschiedenen Urethane und die verschiedenen Alkohole bei Mischung in ihren pharmakologischen Wirkungen potenzierten, durch Grilichess[3]) und Kissa[4]) gründlich widerlegt worden. Martin Kochmann schreibt einem Aether-Chloroformgemisch bei bestimmten Verhältniszahlen potenzierten Wert zu. Ich habe die Ergebnisse Kochmanns durch L. Hermann[5]) nachprüfen lassen. Die Substanzen

1) Emil Bürgi, Rektoratsrede. Bern 1914. Drechsel. Siehe auch Med. Klinik. 1914. Nr. 14 u. 15.

2) Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 13. S. 282.

3) Ebenda. Bd. 15. S. 468.

4) Ebenda. Bd. 16. S. 320.

5) Noch unveröffentlicht.



wurden allerdings bei diesen Versuchen nicht per inhalationem, sondern intravenös gegeben. Niemals wurden Potenzierungswerte gefunden, immer erhielten wir reine Additionsergebnisse. Ich bin geneigt, Widersprüche zwischen den Kochmannschen und unseren Resultaten auf die Verschiedenheit unserer Methodik zurückzuführen, aber ich muss zugleich betonen, dass die intravenöse Injektion eine sicherere Dosierung gestattet als die Applikation per inhalationem.

Ich kann unsere Resultate erst später veröffentlichen, da die Autorin des Krieges wegen abreisen musste, das aber lässt sich schon heute sagen: die Ergebnisse sind durchaus klar und eindeutig, und zeigen nicht einmal eine Andeutung der von Kochmann behaupteten Potenzierung der Aether- durch die Chloroformwirkung. Prof. Rosenthaler in Bern hat mich übrigens auf eine Tatsache aufmerksam gemacht, die bei einem weiteren pharmakologischen Arbeiten über die Aether-Chloroformkombination Beachtung finden sollte. Aether und Chloroform bilden nämlich nicht ein Gemisch, sondern eine Art von chemischer Verbindung. Bringt man die zwei Substanzen zusammen, so erwärmen sie sich. Wenn aber durch Mischung zweier Substanzen ein neuer Körper entsteht, dann darf man auch nicht mehr von einer pharmakologischen Wirkung dieser Mischung reden und daraus irgendwelche allgemeinen Schlüsse ableiten. Man hat dann eben nicht mehr mit der gleichzeitigen Wirkung zweier Komponenten eines Gemisches zu tun, sondern mit dem einheitlichen Effekte einer neugebildeten Substanz. Die Verbindung zwischen Chloroform und Aether ist jedenfalls eine sehr lockere, vielleicht wird sie im Körper sogleich gelöst, so dass doch wieder jede Komponente für sich wirkt. Das weiss man aber nicht. Man sieht jedoch aus dem Gesagten, wie kompliziert die Verhältnisse hier liegen. Mischt man die zwei Substanzen vor der Applikation, so bildet sich die Verbindung sicher, lässt man aus verschiedenen Gefässen einatmen, oder gibt man die Flüssigkeiten intravenös jede für sich, so wird vielleicht eine chemische Verbindung vermieden. Alles das hindert mich, ein Urteil zu wagen. Aber nochmals hervorheben muss ich doch, dass unsere Versuche für die in den allerverschiedensten Verhältniszahlen pharmakologisch ausprobierte Aether-Chloroformkombination nur einen genauen Additionswert ergeben haben.

Dass sich die Opiumalkaloide in ihren narkotischen Wirkungen gegenseitig nicht verstärken, habe ich in verschiedenen Mitteilungen dargetan und will hier nur noch bemerken, dass die Autoren, welche eine Potenzierung der narkotischen Kraft der Isochinolin- durch die Phenanthrenalkaloide annehmen, genötigt sind, das Morphium und das Thebain als pharmakologische Geschwister anzuerkennen. Zu solchen Absonderlichkeiten gelangt man, wenn man „narkotische Kraft“ und „Allgemeintoxizität“ miteinander verwechselt.

Trotzdem ich also von meiner Grundanschauung nicht abweichen kann, bin ich doch wie Mansfeld[1]) der Meinung, die Diskussion über das von mir aufgestellte Gesetz sei nachgerade der weiteren Arbeit auf dem Ge-

1) Pflügers Arch. 1914.



biete der Arzneigemische schädlich. Es wird daher gut sein, eine längere Zeit nur die neugefundenen Tatsachen sprechen zu lassen. Aus ihnen wird sich dann mit der Zeit von selber ergeben, was an meinem Gesetze richtig ist und was nicht. Auch meine zu den Arbeiten von Breslauer und Woker sowie von Kochmann in dieser Abhandlung gemachten Angaben beschäftigen sich ja nur mit den Ergebnissen der Experimente und nicht mit den aus ihnen gezogenen theoretischen Schlüssen. Dagegen ist in den nachfolgenden Publikationen meiner Schüler und Mitarbeiter noch oft auf mein Gesetz hingewiesen, wie sich das nach der Anlage der Arbeiten, die grösstenteils aus früherer Zeit stammen, von selber versteht. Man wird es wohl auch für begreiflich halten, und mir nicht weiter verargen, wenn ich der Ueberzeugung Ausdruck gebe, dass sowohl aus diesen Versuchsreihen wie auch aus der weiteren Arbeit auf dem Gebiete der Arzneigemische die Richtigkeit der von mir aufgestellten Regel immer mehr hervorgehen wird.

Inzwischen ist es notwendig, die Tatsachen nicht nur zu vermehren, sondern auch zu revidieren. Wir haben bereits auf einige krasse Widersprüche in den bisher vorliegenden Arbeiten aufmerksam gemacht. Es sind das aber durchaus nicht die einzigen. In der neuesten Zeit sind z. B. Kombinationen verschiedener Narkotika mit Magnesium untersucht worden. Die Frage, ob solche Mischungen potenzierten oder rein additiven Wert haben, wird ganz verschieden beantwortet[1]). Gensler[2]) spricht von einem reinen Additionswert der Bromural-Magnesiumkombination, ähnlich urteilt v. Issekutz[3]) über einige Kombinationen von Magnesium mit andern Schlafmitteln, und Mansfeld[4]), der die meisten und gründlichsten Untersuchungen auf diesem Gebiete gemacht hat, betont das gerade Gegenteil. Magnesium potenziert nach ihm die Wirkung eines jeden anderen Narkotikums. Bei einem solchen Widerspruch der Resultate ist es nun z. B. wichtiger zu wissen, ob sich die von v. Issekutz gefundenen Resultate bestätigen, als dass er mein Gesetz nicht bestätigen könne[5]). Die Unsicherheit der Ergebnisse, besser gesagt, der aus ihnen gezogenen Schlüsse, ist aber bei Arbeiten über die narkotische Kraft von Arzneien begreiflich. Die Methodik ist, wie ich oft genug gesagt habe, naturgemäss eine ungenaue. Die Bestimmung der Grenzwerte, also z. B. der minimalen narkotisierenden Mengen, ist infolge der verschiedenen Empfindlichkeit der Versuchstiere, aber auch wegen der Schwierigkeit, den Zustand der Narkose festzustellen, nicht leicht, ja nur mit annähernder Sicherheit möglich. Man denke nur an die Meinungsdifferenzen, die heute noch über die Wirkungsweise des Magnesiums vorliegen. Die anerkanntesten Pharmakologen haben sich noch nicht über die Frage geeinigt, ob das Magnesium nur curareartig oder auch noch narkotisch wirke[6]). Kein Experimentator verfügt

1) Siehe u. a. Bürgi, Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1915. Augustheft.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915. Bd. 78. S. 916.

3) Therapie d. Monatsh. Juli 1915.

4) Pflügers Arch. 1914.

5) Es ist übrigens ganz ungewiss, ob das Magnesium anders oder gleich narkotisiert wie die Schlafmittel der Fettreihe.

6) Siehe Bürgi, Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1915. Augustheft.

heutzutage über eine Methode, die eine ganz genaue Feststellung der narkotischen Kraft einer Substanz gestatten würde. Versuche an einzelligen Wesen sind nur scheinbar genauer als die an Säugetieren vorgenommenen. Ausserdem ermitteln sie gar nicht den narkotischen Effekt, sondern die Allgemeintoxizität einer Substanz. Lebewesen ohne Centralnervensystem können nicht narkotisiert werden. Die Untersuchung der Wirkung von Arzneigemischen auf Bakterien ist aus rein praktischen Gründen notwendig. Aus den Ergebnissen solcher sowie an Infusorien und ähnlichen Weselchen vorgenommener Versuche hat man jedoch keine Schlüsse auf die beim Säugetier vorhandenen Verhältnisse zu ziehen. Zwei Substanzen, die für ein Lebewesen mit differenzierten Organen pharmakologisch durchaus verschiedenartig sind, können auf Einzellner identisch wirken. Die chemischen Unterschiede sind nicht immer massgebend, selbst bei höher organisierten Tieren nicht, geschweige denn bei einem belebten Protoplasmaklümpchen.

Man hat also allen Grund aus den gewonnenen Resultaten nur mit Vorsicht Schlüsse zu ziehen, wenn man auf dem Gebiete der Narkotikakombinationen arbeitet. *Zunächst sollte man bei vergleichenden Bestimmungen nur die auffallend grossen Unterschiede gelten lassen.* Ich habe schon wiederholt erklärt, dass Zunahmen des Effektes um 10—20 pCt. im allgemeinen noch nicht als Potenzierungen anzusehen sind. Sie können sich aus der Individualität, der besonderen Disposition des Versuchstieres, ja sogar aus den vielen Zufällen der Arbeit ausreichend erklären lassen, und nur dann lässt sich vielleicht aus ihnen ein allgemein gültiger Schluss ziehen, wenn sie regelmässig in zahlreichen Kontrollversuchen aufgetreten sind. Die Ausschläge können andererseits so stark sein, dass trotz der Mangelhaftigkeit unserer Versuchsmethoden ein Schluss gestattet ist. Steigerungen des Effektes auf das Doppelte des Additionswertes sind bei Kombinationen nicht selten. Solche Ausschläge gehen weit über die tatsächlichen Fehlergrenzen hinaus und sie machten es eben auch möglich, trotz der mangelhaften ungenauen Methodik zu sicheren Ergebnissen zu gelangen. Wenn aber einzelne Autoren den Anschein erwecken wollen, sie könnten mit ihrer Methodik eine Verstärkung der narkotischen Kraft um 10 pCt. sicher feststellen, so ist ihnen zu entgegnen, dass sie in Tat und Wahrheit über keine bessere Methode der Untersuchung verfügen als jeder andere und dass man zwar ihren direkten Ergebnissen, nicht aber ihren Schlüssen Glauben schenken darf. *Wir verlangen also und haben immer verlangt, dass die Versuche erstens zahlreich sein müssen und dass zweitens nur die starken Ausschläge als massgebend anzusehen sind.*

Es wird nie gelingen, die durch Kombination mehrerer Arzneien erhaltenen Effekte durch absolut zuverlässige Zahlen zum Ausdruck zu bringen. Nur annähernd richtige Werte lassen sich gewinnen. Dennoch muss man eine mathematische Darstellungsweise als Grundlage benutzen. Ein Vergleich sei hier gestattet. Zwei Menschen, die einen Wettlauf verabredet haben, gehen zu ungefähr derselben Zeit und ungefähr von demselben Orte nach der gleichen Richtung ab. Weder Zeit noch Ort sind genau bekannt, man weiss aber zwischen der und der Zeit und zwischen diesem und jenem Punkte ist es geschehen. Ist nun der Weg, den die

beiden zurückzulegen haben, ein ausreichend langer, und legt ihn der eine in der Hälfte der Zeit zurück, die der andere braucht, so kann man doch genau wissen, welcher von den beiden schneller gegangen ist. Man kann das aber nur, wenn man die Zeit und den Ort des Beginnes ungefähr kennt und wenn man weiss, welche Weglänge nachher bis zu einem bestimmten Zeitpunkte zurückgelegt worden ist, und man weiss es um so besser, je genauere Aufzeichnungen man gemacht hat. Uebrigens muss man im Leben gewöhnlich so rechnen und dabei einige Ungenauigkeiten mit in Kauf nehmen. Man denke nur an den Felddienst. Ich meine da durchaus nicht die Wahrscheinlichkeitsrechnungen eines Strategen, sondern nur die gewöhnlichen täglichen Berechnungen des Generalstabes, die im grossen und ganzen richtig sind und doch nicht bis in das kleinste Detail hinein genau sein können, weil vieles immer nur „einigermassen“ bekannt ist.

Auf eine grosse weitere Schwierigkeit, die ebenfalls für die Beurteilung von Berechnungen in Betracht fällt, habe ich schon in meiner letzten Publikation hingewiesen. Die doppelte Menge von ein und derselben Arznei wirkt nicht immer doppelt, die halbe nicht immer halb so stark wie die einfache. Bei der von mir gewählten Versuchsanordnung ist zwar diese Schwierigkeit wenigstens in den grundlegenden Experimenten regelmässig vermieden. Bekanntlich bestimme ich für jedes Narkotikum, das ich zu einer Kombination verwenden will, zunächst die minimal-narkotisierende Menge, die ich z. B. für das Narkotikum a Na, für das Narkotikum b Nb nenne. Bei rein additivem Verhalten muss dann $^1/_2$ Na + $^1/_2$ Nb = N sein, bei Potenzierung müssen schon geringere Werte narkotisieren. Dass $2 \times {}^1/_2$ a wirken müssen wie a, ist nun klar, sie sind ja = a, und daher mag es auch richtig, oder doch zum mindesten beinahe richtig sein, dass bei rein additivem Verhalten $^1/_2$ Na + $^1/_2$ Nb wie Na bezw. Nb wirken müssen. Geht man aber aus diesem einfachen, grundlegenden Zahlenverhältnis heraus, so stehen die Mengenverhältnisse durchaus nicht mehr in einer regelmässigen Beziehung zu dem pharmakologischen Effekt. $^1/_4$ a wirkt nicht notwendigerweise 4 mal weniger stark als a; 2 a, oder 3 a usw. können vielleicht nicht 2 mal bzw. 3 mal so stark wirken wie a, sondern viel schwächer oder stärker, aber auch gerade umgekehrt, also z. B. erregen anstatt zu lähmen u. s. f.

Aus all diesen und noch aus andern Gründen sind die auf dem Gebiete der Arzneikombinationen erhaltenen Resultate oft schwierig zu deuten, und sie haben häufig beinahe den umgekehrten Sinn von dem, der ihnen von ihrem Autor zugeschrieben wird. Ich könnte hier zahlreiche Beispiele anführen, möchte Polemisches aber möglichst vermeiden und unterlasse es daher.

Es gibt ferner Potenzierungen des Effektes durch Kombination, die sich zahlenmässig gar nicht ausdrücken lassen. Einzelne Substanzen, die für den Menschen Narkotika sind, narkotisieren gewisse Tiere nicht, steigern aber die narkotische Kraft anderer Arzneien. Skopolamin ist z. B. eine solche Substanz. Aber bei diesen Kombinationen lässt sich doch ev. noch angeben, um wieviel die narkotische Wirkung des andern Medikamentes durch Skopolamin gesteigert worden ist. Es

gibt aber Kombinationen, bei denen auch das nicht mehr möglich ist, und die doch einen potenzierten Wert haben. Wenn man z. B. Cannabis indica und Morphium zusammen gibt, so sieht man die tatsächliche Potenzierung der narkotischen Kraft mehr an der veränderten Art der Narkose als an der Herabsetzung der zu einer Narkose notwendigen Mengen. Zwar tritt das letztere auch ein, aber die erstgenannte Wirkung ist die auffallendere. Morphium allein macht beim Kaninchen niemals eine richtige, tiefe, ungestörte Narkose, auch Cannabis indica allein wirkt verhältnismässig schlecht narkotisch. Beide Substanzen zusammen aber rufen einen tiefen, gleichmässigen, ruhigen Narkosezustand hervor. Aehnliches haben wir schon bei Kombinationen von eigentlichen Schlafmitteln mit antipyretischen Arzneien konstatiert. Antipyrin allein verursacht niemals eine Narkose, Phenacetin und Laktophenin bewirken eine schlechte, mit an und für sich ungenügenden Mengen richtiger Hypnotika zusammen verabreicht können alle diese Mittel ausgezeichnete Narkosezustände bedingen. Bei Kombinationen eigentlicher Schlafmittel mit Bromsalzen liegen die Verhältnisse ähnlich. Ein Tiefer-Ruhiger-Besserwerden bedeutet auch eine Verstärkung der Narkose. Freilich berühren wir hier die Grenze von dem, was noch als „Potenzierung", mithin als quantitative Veränderung angesprochen werden darf, und gelangen schon nahe an die Wirkungen, die als Umgestaltung der qualitativen pharmakologischen Eigenschaften aufgefasst werden müssen. Bei unseren Untersuchungen über die Wirkungen von Herzmittelkombinationen[1]) haben wir solche Umwandlungen der Wirkung durch die Kombination beobachtet und gesehen, dass diese Substanzen an ihrem Erfolgsorgane zwar auch Potenzierungseffekte zeigen können, dass ihre pharmakologischen Eigenschaften aber im allgemeinen zu kompliziert sind, um durch so einfache Begriffe wie Addition oder Verstärkung überhaupt charakterisiert werden zu können.

Durch die nachfolgenden Arbeiten wird das Tatsachenmaterial auf dem Gebiete der Arzneigemischfragen wesentlich vermehrt. Wichtig scheint mir vor allem das Beiziehen der Cannabis indica zu den Narkotikakombinationen. Sie vertieft die Wirkung der andern Schlafmittel und verliert dabei ihren rauscherzeugenden Charakter. Dem Sinne der vorliegenden Abhandlung entsprechend will ich es unterlassen, aus diesen Ergebnissen die naheliegenden Schlüsse für die Beurteilung meines Kombinationssatzes zu ziehen, sondern einfach die Tatsachen erwähnen. Andere Arbeiten bedeuten in der Hauptsache Ergänzungen zu den schon veröffentlichten Versuchsreihen. Selbstverständlich bedarf es noch vieler solcher Nachträge, wir sind uns dessen voll bewusst, ebenso gewisser Unvollkommenheiten, die sich aus der geringeren Qualität einzelner Beiträge ergeben und ab und zu den Anlass zu neuen Arbeiten bildeten, die im wesentlichen als Ueberprüfungen anzusehen sind. Bei der grossen Zahl der Mitarbeiter ist das nicht anders möglich. Die meisten, schon bei den ersten Versuchsreihen gemachten Beobachtungen haben sich bestätigen lassen, so z. B. die starke Wirkung kleinster Dosen einer Arznei, die grösseren Mengen einer andern zugesetzt worden

1) Bürgi und v. Traczewski, Biochem. Zeitschr. Bd. 66. S. 417.



waren. Diese recht häufige pharmakologische Erscheinung zeigt jedenfalls sehr deutlich, wie wenig man die Kraft einer Arznei aus ihren Mengen im voraus berechnen kann. Ich verweise hier auf das früher Gesagte. Kleine Arzneimengen sind natürlich nicht, wie viele Homöopathen der Menschheit weis zu machen suchen, stärker wirksam als grosse, aber sehr häufig sind sie relativ stärker wirksam und nicht nur bei Kombination mit andern Medikamenten. Aus den gleichen Gründen ist wohl auch eine allfällige Potenzierung durch Kombination nur innerhalb gewisser Verhältnisgrenzen möglich. Es ist durchaus begreiflich und spricht weder für noch gegen mein Gesetz, dass sich zwei Narkotika nur innerhalb gewisser Mengenverhältnisse in ihren Wirkungen potenzieren. Die Potenzierung kann auch so weit gehen, dass sie in ihr Gegenteil umschlägt und dann einem oberflächlichen Beurteiler als Verminderung der Wirkung durch Kombination erscheint. Gerade diesen Fall haben wir mehrmals beobachtet. So z. B. führt die Kombination von relativ grossen Dosen Physostigmin oder Pilokarpin, am überlebenden Darm geprüft, oft zu Hemmung der Peristaltik, während kleinere Mengen bzw. Konzentrationen eine mächtig gesteigerte Erregung des Organes verursachen. Es liegt hier nahe, an Erscheinungen, wie sie bei Prüfung der agglutinierenden Wirkungen beobachtet werden, zu denken. Die am stärksten agglutinierenden Sera können in hohen Konzentrationen die Agglutination hemmen. Die richtige Beurteilung solcher paradoxer Wirkungen ist im Grunde leicht: Geringere Dosen resp. Konzentrationen rufen, wenn es sich um Hemmung handelt, den gegenteiligen Effekt hervor.

Die Spanne Zeit, die zwischen der Applikation der einen und der andern Substanz liegt, ist für den Gesamteffekt nicht gleichgültig. Auch das war für uns keine neue Beobachtung. In früheren Versuchsreihen hatten wir zeigen können, dass eine Verteilung der Gesamtdosis u. a. zu einer Steigerung des pharmakologischen Effektes führt. Das rasche Nacheinander der Wirkungen schien uns also auch ein potenzierendes Moment, selbst wenn man eine einzige Substanz verwendet. Wir haben dieses Verhalten allerdings nur bei einigen Medikamenten der Narkotikagruppe mit Sicherheit finden können. Für Atropin und Strychnin konnten wir etwas derartiges nicht nachweisen. Da aber diese Art der Wirkungserhöhung bei einigen Arzneien sicher zu erzielen ist, wird man auch bei Verwendung von all den Substanzen an sie denken müssen, die nach dieser Richtung noch nicht durchgeprüft worden sind. Seit einiger Zeit haben wir angefangen, auch bei Kombinationen, die einen deutlichen Potenzierungswert haben, festzustellen, welche zeitliche Aufeinanderfolge der Arzneimittelverabreichungen das Optimum der Wirkung garantiert. Doch stecken diese unsere Untersuchungen noch in den Anfängen. In der nachfolgenden Serie von Arbeiten sind vornehmlich die Skopolamin-Chloralhydratversuche auch nach dieser Richtung hin ausgeführt worden. Doch bedeutet diese Reihe nur einen ersten Versuch, dem nachher mehrere gründlichere gefolgt sind.

In einzelnen Experimenten wurden nicht nur zwei, sondern drei, vier und fünf Medikamente kombiniert zur Anwendung gebracht. Namentlich in den Arbeiten über die intravenöse Narkose findet man zahlreiche solche

Versuche. Das Ziel dieser Untersuchungen ist vornehmlich ein praktisches. Wenn es noch nicht ganz erreicht ist, so liegt das in der Hauptsache an der Kompliziertheit der Verhältnisse, die zu berücksichtigen sind. Es ist nicht meine Absicht, Arzneikombinationen, die einen potenzierten Gesamteffekt haben, ohne weiteres für die Therapie zu empfehlen, wie das durch andere Autoren so oft und so leichten Herzens geschieht.

Die gegebenen Ausführungen mögen einen annähernden Begriff von den Schwierigkeiten, die sich der Auswertung von Arzneigemischen am Tier entgegenstellen, gegeben haben, am Menschen ist sie wegen der ausgesprocheneren Individualität und wegen der besonderen durch die verschiedenen Krankheiten geschaffenen Dispositionen noch weniger leicht. Neben der gewünschten Hauptwirkung sind auch die zum Teil als toxisch zu bezeichnenden Nebenwirkungen zu beachten, die, wie ich immer betont und zum Teil nachgewiesen habe, auch „potenziert" sein können. Unsere Versuche sind, da sie praktische Ziele verfolgen, immer auf den Kardinalpunkt der Frage gerichtet und beschäftigen sich in der Mehrzahl — wenn auch nicht ausschliesslich — mit den am intakten Tier vorliegenden Verhältnissen, von denen aus die relativ sichersten Schlüsse auf den Menschen gezogen werden können. Von diesem Gesichtspunkte aus müssen auch die von mir aufgestellten Theorien betrachtet werden. Wir hoffen, in nicht zu ferner Zeit den Gewinn für die ärzliche Therapie, den sie gebracht haben, an einigen schlagenden Beispielen beweisen zu können.

III.

Aus dem pharmakologischen und medizinisch-chemischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Die Wirkung der Physostigmin- und Pilokarpinkombination auf den überlebenden Darm.

Von

Leja Moldowskaja (Kischinew).

(Hierzu Tafeln III—VI.)

Physostigmin und Pilokarpin haben ausserordentlich ähnliche pharmakologische Wirkungen und sind offenbar in ihrem Angriffspunkte doch vollständig verschieden. Beide sind erregende Gifte für das parasympathische Nervensystem. Sie bringen daher alle glatten Muskeln zur Kontraktur und alle Drüsen zur Sekretion, die von diesem Nervensystem aus versorgt werden. So bewirken sie Pupillenverengerung durch Erregung der Nervi ciliares und erzeugen einen Krampf des Akkommodationsmuskels. Sie vermehren die Speichelsekretion, teilweise auch die Magen- und Pankreassekretion. Sie erregen die Vagusendigungen des Herzens vorübergehend und lähmen sie dann. Sie verstärken die motorischen Funktionen des Magens, des Darmes und der Blase, und ausserdem erzeugen sie profusen Schweissausbruch. Wir haben damit natürlich nicht alle Wirkungen aufgezählt, sondern nur die wesentlichsten, um das allgemeine Bild der Giftwirkung zu charakterisieren. Alle diese Wirkungen — diejenige auf die Schweisssekretion ausgenommen — sind, wie gesagt, an das parasympathische Nervensystem gebunden, das von Langley als der kraniobulbäre und sakrale Teil des autonomen Nervensystems bezeichnet wird. Wenn nun aber auch beide Alkaloide ähnliche Endeffekte haben, so scheinen sie sich doch in der Art ihrer Wirkung grundsätzlich zu unterscheiden.

Das Physostigmin oder Eserin erregt nämlich die betreffenden Organe nicht direkt, sondern es steigert nur ihre Erregbarkeit. Es scheint nicht notwendig, auf diese Verhältnisse hier genauer einzugehen. Sie sind in der letzten Zeit namentlich von Loewi untersucht worden. Es werden durch das Eserin die sogenannten Reizschwellenwerte der betreffenden autonomen Nerven stark erniedrigt, ganz anders wirkt in dieser Hinsicht das Pilokarpin. Es erhöht nicht wie das Eserin die Erregbarkeit der betreffenden Organe, sondern es erregt sie unmittelbar. Das ist ein prinzipieller Unterschied. Man kann freilich sagen, dass die Erkenntnis dieser verschiedenartigen Wirkung für die Forderungen der ärztlichen Praxis nichts Wesentliches bedeutet, obwohl das auch noch fraglich ist. Für experimentelle Studien ist es aber ausserordentlich wertvoll, diesen prinzi-



piellen Unterschied in der Wirkung der genannten zwei Substanzen zu kennen. Es ist wohl berechtigt, aus der Verschiedenheit der Wirkungen des Physostigmins und Pilokarpins zu schliessen, dass diese zwei Substanzen verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Bekanntlich hat Bürgi seine Kombinationsregel gerade anf dieses Moment aufgebaut. Er schloss nach seinen Experimenten, dass zwei gleichzeitig zur Wirkung gelangende Substanzen immer dann einen erhöhten, d. h. über dem Additionswert liegenden Gesammteffekt erzeugen, wenn sie verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Es scheint überflüssig, an dieser Stelle in eine Begründung der von Bürgi aufgestellten Regel einzutreten. Die bisherigen Arbeiten seines Laboratoriums beschäftigten sich hauptsächlich mit der Untersuchung narkotischer und diuretischer Substanzen. Seine Ansichten dürften ziemlich allgemein bekannt sein, sie sind wiederholt in verschiedenen der bedeutendsten wissenschaftlichen Zeitschriften eingehend diskutiert worden. Auf Bürgis Anregung habe ich nun die Kombinationswirkung von Physostigmin und Pilokarpin untersucht. Als Untersuchungsobjekt wählte ich isolierte Darmstücke, die nach der von Magnus beschriebenen Methode verwendet wurden. Ich muss freilich bemerken, dass diese Versuchanordnung den sonst von Bürgi grundsätzlich gewählten Methoden nicht ganz entspricht. Bürgi untersuchte die Wirkung von Kombinationen bis dahin aus prinzipiellen Gründen hauptsächlich an intakten Tieren, die einen Blutkreislauf haben. Er hat selbst verschiedene Male auseinandergesetzt, dass man die Verhältnisse grundsätzlich ändert, wenn man die Wirkungen von Giftlösungen untersucht, in welche die Tiere eingetaucht sind. Gibt man einem lebendigen Organismus, der einen Kreislauf hat, eine Substanz per os, subkutan oder intravenös, so kann sich das Tier nach einiger Zeit des Giftes wieder entledigen; umspült man es dagegen mit der Giftlösung, so ist eine Entgiftung undenkbar, und die giftigen Substanzen streben einfach dem Punkte entgegen, bei dem das grösste Konzentrationsmaximum ihrer Aufnahme im Organismus erreicht ist. Die Frage, inwiefern dadurch die Versuche prinzipiell verändert werden, dürfte vorläufig nicht zu beantworten sein.

Wir haben also vorderhand mit Physostigmin und Pilokarpin Versuche am überlebenden Darm nach der Methode von Magnus vorgenommen. Dass der einem getöteten Tier entnommene Darm eine Zeit lang spontane Bewegungen ausführt, ist schon lange bekannt. Will man diese Bewegungen experimentell untersuchen, so kann man entweder das Durchblutungsverfahren anwenden oder aber das Organ, wie es Cohnheim und Magnus angegeben haben, in Ringerscher Flüssigkeit bei Sauerstoffzufuhr untersuchen. Wir haben für unsere Untersuchungen den Darm des Kaninchens verwendet. der sich nach ben Angaben von Magnus für solche Experimente eignet, Katzendärme sind im allgemeinen vorzuziehen, doch hatten wir in der damaligen Zeit Mühe, uns dieses Versuchstier zu verschaffen. Die Versuchsanordnung war im übrigen die bekannte, von Magnus an der gleichen Stelle genauer geschilderte. Es versteht sich auch von selbst, dass wir alle dort angegebenen Vorsichtsmassregeln berücksichtigt haben. Wir haben vorläufig nur die Bewegungen der Längsmuskulatur notiert. Eine besondere Zerlegung der Darmwand in einzelne Schichten wurde nicht vorgenommen.



Es ist eine bekannte Tatsache, das Pilokarpin und Physostigmin auf beide Darmsysteme also auf die zirkulär und auf die longitudinal verlaufenden Muskelfasern einen erregenden Einfluss ausüben. Stücke Dünndarm wurden dem frisch getöteten Tiere entnommen und sofort in körperwarme Ringerlösung gebracht. Die Bewegungen wurden der bekannten Versuchsanordnung gemäss auf eine berusste Trommel aufgeschrieben. Beständig wurde durch die Ringerlösung Sauerstoff durchgeleitet. Die Ergebnisse meiner sehr zahlreichen Untersuchungen sind der Hauptsache nach in den beiliegenden Kurven wiedergegeben. Es handelte sich zunächst darum, von jeder der beiden Substanzen die sogenannte minimalwirkende Dosis ausfindig zu machen. Auf Tabelle I befinden sich die mit Physostigminum salicylicum allein gewonnenen Resultate. Der Moment der Giftzersetzung ist immer durch ein kleines Zeichen angegeben. Man sieht, dass 2 dmg Physostigmin der Ringerlösung zugesetzt sogleich ein ganz beträchtliches Heraufsteigen des Hebels verursachen (von höheren Dosen wollen wir gar nicht reden). In dieser Hinsicht sind die ersten Kurvenausschnitte (Tab. I, Vers. 2—4) absolut charakteristisch. Wir gaben nachher 1 dmg Physostigmin (6—10). Diese Menge wirkte in weitaus den meisten Fällen ebenfalls sehr deutlich drucksteigernd. Wir mussten also mit der Dosis noch weiter herunter gehen. Auch noch $^{5}/_{100}$ mg Physostigmin bewirkten ab und zu eine Tonussteigerung, aber nicht regelmässig. Auf die weiteren Ergebnisse, die wir mit noch kleineren Mengen erhielten, wollen wir hier nicht eintreten. Sie sollen bei der Besprechung der Kombinationswirkung erwähnt werden.

Auf Tabelle II sind die mit Pilokarpin erhaltenen Ergebnisse angeführt. Hier sehen wir zunächst die sehr starke Wirkung, die 1 cg Pilocarpin. hydr. hat, aber auch der vierte Teil dieser Dosis, 0,005 Pilokarpin, wirkt ausgesprochen erregungssteigernd. Ebenso erhielten wir mit 1 mg noch eine starke Wirkung, aber auch als wir mit den Dosen noch ganz beträchtlich weiter herunter gingen, traten häufig Wirkungen ein. So sieht man (Nr. 4 und 5), dass $^{5}/_{10}$ mg Pilokarpin noch einen sehr ausgesprochenen Effekt ausüben. Nr. 6 und 8 zeigen ausserdem die starke Wirkung, die $^{1}/_{10}$ mg unter Umständen haben kann. Doch war diese Wirkung schon nicht mehr konstant, denn bei den Versuchen 7, 9, 10 und 11 sehen wir keinen wesentlichen Effekt bei Dosen von 0,0001 Pilokarpin auftreten. Von den andern Resultaten werden wir erst später sprechen. Jedenfalls können wir sagen, dass eine starke, aber nicht ganz konstante Erregung zustande kommt durch $^{5}/_{100}$ mg Physostigminum salicyl. sowie durch $^{1}/_{10}$ mg Pilocarpin. hydr.

Wir wollen nun zunächst Tabelle II betrachten, auf der die Wirkungen der ersten Kombinationen zu sehen sind. Eine deutliche Steigerung der Erregung erhielten wir mit folgenden Dosen: $^{7}/_{10}$ mg Pilokarpin plus $^{2}/_{10}$ mg Physostigmin (Versuch 1), ebenso wirken $^{5}/_{10}$ mg Pilokarpin plus $^{5}/_{10}$ mg Physostigmin (Versuch 2 und 3) deutlich steigernd. Gibt man von beiden Substanzen $^{1}/_{10}$ mg oder $^{1}/_{10}$ mg gemeinsam, so erhält man ebenfalls eine Steigerung des Druckes (s. Versuch 5—10). Wir haben gesehen, dass man mit 1 dmg Physostigmin noch eine ganze sichere regelmässig auftretende Wirkung erhält, mit $^{5}/_{100}$ mg dagegeu nicht immer, wenn auch gewöhnlich. Die sicher wirksame Pilokarpinmenge dagegen



liegt etwas höher. Meist erhält man ja mit 1 dmg noch eine Wirkung, hie und da aber auch nicht mehr. Gibt man 1 dmg von beiden Substanzen, so erhält man regelmässig eine ansteigende Kurve. Gibt man von beiden Substanzen $^{5}/_{100}$ mg, so ist die Wirkung zwar gewöhnlich auch zu sehen, aber sie ist eher etwas kleiner als die mit der doppelten Menge von beiden Substanzen erhaltene. Hierüber orientieren am besten die Versuche 13 bis 16. Sichereren Erfolg geben etwas höhere Dosen; z. B. $^{7}/_{100}$ mg von beiden Substanzen (s. 11 u. 12). Eine starke Wirkung tritt dagegen ein, wenn man von jeder Substanz $^{1}/_{10}$ mg benützt. Wenn man diese Versuchsreihen allein berücksichtigt, so hat man durchaus nicht den Eindruck, dass durch die Vereinigung der beiden Präparate ein Potenzierungseffekt zustande kommt. Ja, man könnte eher denken, dass eine gewisse Abschwächung des Effektes sich geltend mache. Wir haben dann in einer weitern Serie noch viel kleinere Mengen der beiden Substanzen Pilokarpin und Physostigmin verwendet. Wir dachten uns nämlich, dass es sich unter Umständen bei Verwendung von grösseren Mengen um Hemmung handeln könne, und dass ein eventueller potenzierter Effekt sich besser bei Verwendung kleinster Dosen geltend machen wird. Um diese letzte Serie richtig beurteilen zu können, müssen wir noch einmal eine kurze Besprechung der Wirkungen von Physostigmin und Pilokarpin für sich allein vornehmen. Hierüber orientieren uns Tabelle I und II. Wir haben am Anfang nur die Dosen besprochen, die eine regelmässige Steigerung der Erregung erfolgen liessen. Wir sahen, dass 1 dmg Physostigmin immer zu einer Erregung führt, $^{5}/_{100}$ mg dagegen hie und da wirken und hie und da versagen. Kleinere Dosen sind fast immer unwirksam. $^{1}/_{100}$ mg schien zwar auch einmal eine Wirkung zu haben, aber eine sehr geringfügige. In den meisten Fällen bleibt die Dosis durchaus wirkungslos. Betrachtet man Tabelle II (Pilokarpinwirkungen), so sieht man, dass $^{1}/_{10}$ mg gewöhnlich aber nicht immer wirkt. Bei $^{5}/_{100}$ mg sahen wir ein einziges Mal eine Wirkung angedeutet. Kleinere Mengen hatten keinen Effekt. Auf Tabelle IV können wir nun folgende Eigentümlichkeiten verzeichnen:

1. Eine relativ hohe Pilokarpindosis, die an sich keine oder wenigstens keine wesentliche Wirkung auszuüben pflegt, wird durch ausserordentlich kleine Physostigminzusätze stark wirksam. (Siehe hier zunächst Versuche 1—4 auf Tabelle IV, namentlich Nr. 4, in welcher $^{5}/_{100}$ mg Pilokarpin durch $^{5}/_{10000}$ mg Physostigmin stark wirksam geworden sind. Ausserdem etwa noch Versuch 3 und Versuch 1.) Dass Versuch 4 nicht etwa eine Ausnahme darstellte, beweisen Versuche 5—12. In allen diesen Fällen handelte es sich um eine Kombinationswirkung von $^{5}/_{100}$ mg Pilokarpin, die an sich nicht wirken, mit $^{5}/_{10000}$ mg Physostigmin. In all diesen Versuchen fand ohne Ausnahme eine ganz erhebliche Vermehrung der Kontraktion statt, d. h. der Hebel ging stark in die Höhe, wobei die Exkursion der Kontraktion an sich etwas abnahm, wie das dieser Tonussteigerung entspricht. In Versuch 14 wurden $^{1}/_{100}$ mg Pilokarpin mit $^{5}/_{10000}$ mg Physostigmin zusammen gegeben und es trat eine leichte Wirkung ein, die allerdings rasch vorüber ging. In Versuch 16 wurden $^{1}/_{1000}$ mg Pilokarpin mit $^{5}/_{1000}$ mg Physostigmin zusammen ge-



geben und wiederum war eine prompte Wirkung zu beachten. In Versuch 17 erzeugten $^1/_{1000}$ mg Pilokarpin und $^1/_{10}$ mg Physostigmin ebenfalls eine beträchtliche Steigerung der Erregung. Dieser letzte Versuch diente als Kontrolle.

Versuch 17. 1 dmg Physostigmin + $^5/_{100}$ mg Pilokarpin. Tonussteigerung.
Versuch 18. $^5/_{100}$ mg Physostigmin + $^5/_{10000}$ mg Pilokarpin. Erregung.
Versuch 19. $^2/_{100}$ mg Physostigmin + $^5/_{10000}$ mg Pilokarpin. Erregung.
Versuch 20. $^1/_{100}$ mg Physostigmin + $^1/_{1000}$ mg Pilokarpin. Erregung.
Versuch 21—27. In diesen Versuchen wurde immer $^1/_{100}$ mg Physostigmin, das an und für sich durchaus keine Wirkung hatte, mit verschiedenen Pilokarpindosen verbunden, und zwar gab man in
Versuch 21, 22 und 23 zu der Physostigmindosis $^1/_{1000}$ mg Pilokarpin.
In Versuch 24—27 $^5/_{10000}$ mg Pilokarpin.

Bei all diesen Kombinationen trat eine deutliche Steigerung des Tonus auf. In den Versuchen 28—32 gaben wir Physostigmin-Pilokarpin nicht miteinander, sondern kurz nacheinander. Dabei kamen etwas grössere Mengen zur Verwendung, Mengen, die aber immerhin an und für sich nicht oder kaum genügten, eine Wirkung auszuüben. Man hat den deutlichen Eindruck, dass durch dieses kurze Nacheinander der Einzelwirkungen der Gesamteffekt erhöht wurde (s. namentlich Versuch 29). Dieser Teil der Arbeit bedarf allerdings noch einer Ergänzung. Er bildet eine Bestätigung der früher von Bürgi und Beinaschewitsch gefundenen Tatsachen.

Die Resultate meiner Arbeit waren also nicht durchaus eindeutige. Wenn man die minimal-wirksamen Dosen von Physostigmin und Pilokarpin halbiert und dann miteinander kombiniert, so erhält man höchstens einen Additionseffekt, häufig aber eine direkte Abschwächung der Wirkung. Ja, man kann eine solche Abschwächung sogar beobachten, wenn man etwas grössere Quantitäten verwendet. Dieses Ergebnis würde also aussagen, dass zwei Substanzen wie das Physostigmin und das Pilokarpin, die höchstwahrscheinlich verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, bei gleichzeitiger Wirkung unter den von uns beobachteten Verhältnissen, höchstens einen Additionseffekt ergeben. Aus diesen Ergebnissen würde folgen, dass das pharmakologische Kombinationsgesetz Bürgis für Pilokarpin und Physostigmin unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen keine Gültigkeit hat. Wenn man aber mit den gewählten Konzentrationen noch weiter herunter geht, so erhält man dann wiederum so starke Steigerungen des Gesamteffektes durch Kombination, das heisst, man bekommt eine Tonussteigerung mit Substanzenmengen, die soweit unter der wirksamen Grenze liegen, dass die Potenzierung sich sogar als eine aussergewöhnlich hohe darstellt. Ich will nur zwei der am besten untersuchten Beispiele in der von Bürgi ausgeführten Ausdrucksweise wiedergeben. In Tabelle IV ist in einer grossen Zahl von Versuchen (Versuch 5—12) gezeigt, dass $^5/_{100}$ mg Pilokarpin + $^5/_{10000}$ mg Physostigmin regelmässig eine deutliche Tonussteigerung verursachen. Nun wissen wir, dass Physostigmin für sich allein gegeben nur in Dosen von $^1/_{10}$ mg regelmässig den Tonus steigert, Pilokarpin sogar in etwas höheren Dosen. Nehmen



wir an, für Pilokarpin bedeuten $^{2}/_{10}$ mg die minimal erregende Menge. Das würde nun heissen, dass $^{1}/_{4}$ X (Pilokarpin) + $^{1}/_{20}$ Y (Physostigmin) die minimal-narkotisierende Menge der Kombination darstellen könne, tatsächlich kann man aber noch weiter herunter gehen. Das zweite Beispiel ist nicht minder instruktiv (siehe Versuche 23, 27, 28 u. 29). Hier zeigt sich, dass $^{1}/_{100}$ mg Physostigmin + $^{5}/_{10000}$ Pilokarpin regelmässig den Tonus steigern. Das würde heissen, $^{1}/_{10}$ Y (Physostigmin) + $^{1}/_{400}$ X (Pilokarpin) sind in Kombination noch wirksam.

Die Beispiele für die Tatsache, dass der Kombination Physostigmin-Pilokarpin in ihrer Wirkung auf den Darm potenzierte Kraft zukommt, liessen sich aus unsern Tabellen noch erheblich vermehren.

Wie sind nun die Gegensätze in den Wirkungen grösserer und kleinerer Mengen bei Kombinationen zu verstehen? Wir möchten absichtlich theoretische Erörterungen so viel als möglich vermeiden. Wir sind uns daher auch im Klaren, dass, wenn wir sagen, bei grösseren Mengen tritt, wenn sie kombiniert werden, eine Hemmung ein, wir damit zwar eine Bezeichnung aber nicht eine Erklärung für den Vorgang gegeben haben. Wir wollen vorläufig nur die Tatsache konstatieren, jedenfalls zeigen uns aber auch diese Ergebnisse, dass man bei Kombinationsversuchen gut tut, gelegentlich stark unter die mutmasslich wirksamen Dosen herunter zu gehen. Dass kleine Mengen gelegentlich einen hohen Effekt verursachen können, ist übrigens in den Arbeiten des pharmakologischen Laboratoriums von Bern häufig genug beobachtet worden. Ganz besonders auffällig waren nach dieser Richtung hin die mit der Kombination Morphium-Skopolamin erhaltenen Resultate. Bürgi hat auf diese Verhältnisse oftmals aufmerksam gemacht. Inzwischen sind verschiedene Publikationen anderer Autoren erschienen, die ähnliches beobachtet haben. Es mag sein, dass man hie und da auch bei ganz gleichsinnig wirkenden Arzneien eine geringe Potenzierung des Gesamteffektes durch Kombination erzielt, wenn man von der einen Substanz eine relativ hohe und von der andern eine sehr kleine Menge wählt. Wahrscheinlich ist die Potenzierung dabei aber nur scheinbar. Hierüber wird demnächst weiteres veröffentlicht werden. Jedenfalls aber erhält man in solchen Fällen niemals Werte, die den von mir gefundenen entsprechen. Die Unterschiede der Resultate auf Tabelle III und IV sind so ausserordentlich auffallende, dass wir uns für berechtigt halten, die in Tabelle IV angegebenen Ergebnisse als den Ausdruck eingetretener Hemmungen zu bezeichnen. Analogien hierfür findet man schliesslich auf sehr vielen Gebieten. Ich erinnere nur an die bei der Untersuchung der Agglutination festgestellten Tatsachen.

Wir haben in der Einleitung erwähnt, dass nach Bürgis' Anschauungen die Resultate von Kombinationsversuchen vielleicht ganz verschieden ausfallen können, je nachdem man die Versuchstiere oder die Versuchsobjekte in eine Giftlösung eintaucht oder aber nur vorübergehend, z. B. durch eine Injektion, mit dem Gifte in Berührung bringt. Diese Vermutung Bürgis' hat sich aber nach unseren Untersuchungen und nach denen anderer Mitarbeiter auf diesem Gebiete als nicht zutreffend herausgestellt. Auch bei der von uns und von Kissa ange-

wendeten Versuchsanordnung, bei welcher die Versuchsobjekte in die Giftlösung eingetaucht werden, traten die von Bürgi angegebenen Gesetzmässigkeiten klar zutage. Die abweichenden Resultate von Breslauer und Woker können wir nach der Publikation von Kissa als erledigt betrachten.

Will man das Gesetz Bürgis' richtig beurteilen, so darf man natürlich folgendes nicht ausser acht lassen. Das Gesetz gibt nur eine Grundlinie an, die selbstredend dnrch verschiedene Momente störend beeinflusst werden kann. Als Grundlinie aber hat es sich bewährt, denn die weitaus meisten Tatsachen sprechen für und nicht gegen die Regel Bürgis. Es wäre ungleich wertvoller, durch positive Arbeit neue Potenzierungsmomente, die bei Kombinationen auftreten können, zu suchen als durch alle möglichen krampfhaften Anstrengungen Widersprüche zu der Bürgischen Regel finden zu wollen. Dass nicht bei allen möglichen Dosierungen der Grundcharakter des Bürgischen Kombinationssatzes zutage treten kann, ist eigentlich selbstverständlich. Die Halbierung einer Dosis bedeutet z. B. durchaus nicht immer die Halbierung eines Effektes. Addieren oder potenzieren können sich aber nur die Effekte. Schon das allein bedingt eine Modifikation der von Bürgi aufgestellten Regel. Unsere Versuche dürfen jedenfalls als eine weitere Bestätigung derselben aufgefasst werden.

Die Ergebnisse meiner Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen: Physostigmin und Pilokarpin, die in prinzipiell verschiedener Weise wirken und dementsprechend auch verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, wurden in ihrer tonussteigernden Wirkung auf die Längsmuskulatur des Darmes untersucht. Eine Kombination beider Substanzen ergab einen potenzierten Gesamteffekt, aber nur dann, wenn relativ sehr kleine Mengen der einen Substanz relativ grossen der andern zugesetzt wurden. Ob man viel Physostigmin und wenig Pilokarpin oder viel Pilokarpin und wenig Physostigmin verwendete, erwies sich als gleichbedeutend. Bei höheren Kombinationsdosen trat eine Verminderung der Gesamtwirkung ein, die wir vorläufig als Hemmung bezeichnen.

Literaturverzeichnis.

1. Beinaschewitsch, F., Ueber die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis. Therapeut. Monatsh. 1910. Jahrg. 24.
2. Breslauer u. Woker, Ueber die Wirkung von Narkotikakombinationen auf Colpidium colpoda. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 13. S. 282.
3. Bürgi, E., Die Wirkung von Narkotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 und 2.
4. Derselbe, Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912. Bd. 14. H. 1.
5. Derselbe, Ueber wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klinik. 1912. Nr. 50 u. 51.
6. Derselbe, Ueber Narkotikakombinationen. Erwiderung an Frl. Breslauer und Woker. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 14. H. 1.
7. Conheim, Versuche am isolierten Darm. Zeitschr. f. Physiol. Bd. 38. S. 419.



8. Grilichess, R., Ueber die pharmakologische Wirkung kombinierter Urethane und Alkohole. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1913.
9. Kissa, Helene, Ueber die Wirkung von Urethan und von Alkoholkombinationen bei Kolpidien. Unveröffentlicht.
10. Löwi, O. und Mannsfeld, Ueber den Wirkungsmodus des Physostigmins. III. Mitt., s. daselbst die weitere Literatur. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 62.
11. Magnus, Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 2. H. 2. S. 637.
12. Derselbe, Bewegungen des Verdauungskanals. Ebenda. 1907. Bd. 6.
13. Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. I. Mitt. Pflügers Arch. Bd. 102. S. 123; II. Mitt. Ebenda. Bd. 102. S. 243; III. Mitt. Ebenda. Bd. 103. S. 515; IV. Mitt. Ebenda. Bd. 103. S. 525; V. Mitt. Ebenda. Bd. 108. S. 1.
14. Derselbe, Die Bewegungen des Verdauungsrohres. Handb. d. physiol. Methodik. 1. Abt. Bd. 2.



IV.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotika durch Cannabis indica.

Von

Alfred Gisel,

prakt. Arzt aus Wilchingen.

Gestützt auf eine ganze Reihe von Arbeiten hat Bürgi bekanntlich eine Regel über die Wirkungen von Arzneigemischen zu erkennen geglaubt, von der in zahlreichen Publikationen berichtet worden ist. Nach dieser Regel sollen sich Arzneien, die eine durchaus identische pharmakologische Wirkungsweise haben, bei Kombination in ihren Effekten nicht verstärken, während Medikamente mit etwas abweichender Wirkungsweise einen potenzierten Gesamtwert besitzen. Gegen diesen Satz ist von verschiedener Seite Stellung genommen worden. Es lässt sich zwar sagen, dass die überwiegende Mehrzahl der Tatsachen immer noch für seine Gültigkeit spricht. Dagegen verhält sich die Mehrzahl der Autoren eher ablehnend dem „Gesetz von Bürgi" gegenüber. Bürgi hat das Für und Wider zu seiner Kombinationsregel an verschiedenen Stellen besprochen. Dass es Ausnahmen geben kann, hat er selber betont. Er hat auch eine grosse Reihe von Möglichkeiten angegeben, die eventuell das Inkrafttreten der von ihm erkannten Gesetzmässigkeit stören könnten. Ausserdem betont er, dass hauptsächlich der erste Satz seiner Regel zurecht bestehen müsse, dass mithin zwei Substanzen der genau gleichen pharmakologischen Gruppe sich nicht in ihren Wirkungen potenzieren dürften. Wir haben nicht die Absicht, auf diese Streitfragen hier genauer einzugehen, da es uns vorläufig wichtiger erscheint, das Tatsachenmaterial zu vermehren, das schliesslich dann, man könnte sagen von selber, für oder gegen die Bürgi'sche Anschauung sprechen wird. Wichtiger noch als diese schliesslich theoretische Frage war es uns, durch die Untersuchung der pharmakologischen Wirkung neuer, bis dahin nicht berücksichtigter Kombinationen eventuell zu praktisch bedeutsamen Ergebnissen zu kommen. Ich habe daher der Anregung Bürgi's, Kombinationen der Cannabis indica mit andern narkotischen Arzneien auf ihren pharmakologischen Wert zu prüfen, gern Folge geleistet. Der indische Hanf war bis dahin zu solchen Untersuchungen noch nicht verwertet worden. Saradschian und Katzanelson hatten die Kombination von narkotischen Mitteln der Fettreihe unter sich geprüft, Zeelen diejenigen der verschiedenen Opiumalkaloide. Aus diesen drei Arbeiten ging hervor, dass sich die Narkotika der Fettreihe einerseits,



die Opiumalkaloide andererseits unter sich kombiniert in ihrer Wirkung nicht verstärken. Ueber die Gemische aus verschiedenen Gruppen arbeiteten vor mir namentlich Hauckold, der die Morphium-Skopolamin- und die Urethan-Skopolamin-Kombinationen untersucht hat, Lindemann, der sich mit der Kombination einer narkotischen Substanz der Fettreihe mit Morphium beschäftigte, und Hammerschmidt, der die gewonnenen Resultate bei intravenöser Injektion bestätigen konnte. Aus diesen und aus vielen andern Arbeiten, die zum Teil inzwischen publiziert worden sind, aber nicht vor meinen Untersuchungen fertig waren, ergab sich die Potenzierung der Wirkung bei Verwendung von zwei narkotischen Arzneien aus verschiedenen Gruppen.

Die Cannabis indica nun und die aus ihr hergestellten galenischen Präparate stellen jedenfalls Narkotika von ganz besonderer Eigenart dar. Experimentell wurde diese Pflanze namentlich von Fränkel in ihren pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Er arbeitete mit ganz frisch bezogener Haschischware und stellte aus ihr das Cannabinol her, das er für das wirksame Prinzip des indischen Hanfes betrachtet. Seine Experimente wurden fast ausschliesslich an Hunden vorgenommen. Wenn wir aber die Eigenart der Haschisch hervorheben, so denken wir dabei nicht in erster Linie an die Fränkel'schen Untersuchungen, sondern an die ausgedehnten Erfahrungen, die mit der Cannabis indica am Menschen gegewonnen worden sind, bei welchem infolge seiner höheren Organisation Unterschiede einer Wirkung auf das Gehirn andern Narkotika gegenüber recht deutlich zutage treten. Es ist ja bekannt genug, dass sich Haschisch und seine Derivate als narkotische Medikamente niemals in der Praxis halten konnten. Die bei der Verwendung dieses Genussmittels auftretenden Rauschzustände mit Illusionen und Halluzinationen von ungewöhnlicher Kraft charakterisieren es den andern Narkotika gegenüber als etwas durchaus Besonderes. Aus diesen eigenartigen Wirkungen des Haschisch, die hier nur kurz angedeutet werden sollen, geht deutlich hervor, dass der Angriffspunkt dieses Medikamentes im Gehirn ein anderer sein muss als derjenige der übrigen Narkotika. Wir haben zum mindesten das Recht, eine solche Annahme zu machen. Es ist natürlich äusserst schwierig oder unmöglich einen pharmakologischen Angriffspunkt bei dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft mit Bestimmtheit festzustellen. Aber eine so deutlich verschiedenartige Wirkung darf uns wohl berechtigen, der Cannabis indica einen besondern pharmakologischen Angriffspunkt oder meinetwegen besondere Angriffspunkte zuzuschreiben. Nach den Bürgi'schen Anschauungen über die Arzneigemische war daher anzunehmen, dass durch Kombination von Cannabis indica mit irgend welchen andern narkotischen Arzneien ein potenzierter narkotischer Gesamteffekt ausgelöst werden könne, und es war zu hoffen, vermittelst des Haschisch zu praktisch brauchbaren Arzneigemischen zu gelangen.

Meine Experimente wurden ausschliesslich an Kaninchen vorgenommen. Ich hatte allerdings bei meinen Versuchen mit der von Fränkel festgestellten Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen die Cannabis indica zu rechnen. Hunde und Katzen reagieren prompt auf Haschisch. Es kommt bei ihnen zu einer beruhigenden Wirkung im Allgemeinen und zu moto-



rischen Störungen im Speziellen. Die Tiere verlieren das Gleichgewicht und nehmen sonderbare Stellungen ein. Offenbar treten auch Sinnestäuschungen auf. Häufig kommt Erbrechen vor, und nach grossen Dosen bemerkt man oft Erregungszustände. Ich musste leider immer mit der Cannabistinktur arbeiten, bei deren Verwendung man den Kaninchen, abgesehen von der zu untersuchenden Substanz, noch eine grosse Menge Alkohol einführen muss. Das hat entschieden nach mancher Richtung störend gewirkt, und es war erst nach längeren Untersuchungen möglich, festzustellen, wieviel von der beobachteten Wirkung dem Alkohol und wieviel den in ihm enthaltenen Substanzen zuzuschreiben war. Hierüber und über andere Nachteile werde ich später Genaueres angeben. Jedenfalls war es möglich, Kaninchen mit Tinctura Cannabis indicae zu narkotisieren. Die Wirkung war deutlich etwa von einer Dose von 7,0 pro Kilogramm Körpergewicht an. Unsere Untersuchungen haben jedenfalls gezeigt, dass man nicht von einer Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen die Cannabis indica reden darf, sondern nur von einer verhältnismässig geringen Empfindlichkeit. Aber selbst eine scheinbar völlige Unempfindlichkeit hätte uns nicht gehindert, das Kaninchen zunächst als Versuchstier zu verwenden, konnte doch Hauckold zeigen, dass das Skopolamin, das am Kaninchen für sich allein gegeben, keine sichtbaren narkotischen Wirkungen hervorruft, dennoch imstande ist, die narkotische Kraft anderer Substanzen zu verstärken. Die Cannabis indica-Tinktur bezog ich aus der Apotheke. Ich liess mir sogleich ein grösseres Quantum geben, das für die ganze Dauer der Versuchsreihe genügen konnte. Die Tinktur war so von gleichmässiger Wirkung. Sie wurde vorsichtig vor Licht geschützt und von Zeit zu Zeit in ihrer pharmakologischen Wirkung nach einem später zu schildernden Verfahren geprüft. Die Tinktur war nach den Vorschriften der Pharmacopoea helvetica IV hergestellt. Dementsprechend soll sie 56—60 Gewichtsprozente Alkohol enthalten. Da ich einen Teil meiner Versuche zu Hause ausführte, habe ich ausserdem noch eine nach dem gleichen Verfahren hergestellte Cannabis-Tinktur aus einer andern Apotheke verwendet.

Die Substanzen wurden ausnahmslos subkutan gegeben. Es wurden folgende Versuchsreihen ausgeführt:

1. Versuche mit Urethan allein
2. „ „ Cannabis allein
3. „ „ Urethan plus Cannabis
4. „ „ Morphium allein
5. „ „ Cannabis plus Morphium.

Ich erhielt die folgenden Resultate:

1. Versuch mit Urethan allein.

1. Kaninchen, Gewicht 1470 g, erhält 1,0 Urethan. Nach 7 Minuten Beginn der Ataxie. Tier zeigt sich aufgeregt. Schmerzempfindung nicht aufgehoben. Allmähliches Abnehmen der Zahl der Atemzüge von 90 auf 65 herab. Nach 10 Minuten Lähmungserscheinungen sehr deutlich. Nach 30 Minuten Schlaf. Kaninchen lässt sich auf den Rücken legen. Schmerz und Druckempfindung verschwunden. Bisweilen Zittern der Extremitäten. Dauer des Schlafes 1 Stunde 25 Minuten. Tier schleppt sich zuerst



mühsam weiter. Völlige Erholung tritt erst $1^1/_2$ Stunde nach Aufwachen aus der Narkose ein.

2. Kaninchen, Gewicht 1680 g, erhält 0,75 g Urethan. Nach 15 Minuten beginnt die Ataxie der hintern Extremitäten. Nach weiteren 10 Minuten treten auch Lähmungserscheinungen an den vorderen Extremitäten auf. Kaninchen ist aufgeregt. Die Zahl der Atemzüge vermindert sich nicht. Schmerz- und Druckempfindung sind herabgesetzt, aber nicht aufgehoben. Narkose tritt nicht ein. Tier schleppt sich mühsam im Käfig fort. Langsam tritt Beruhigung ein.

3. Kaninchen, Gewicht 1670 g, erhält 0,5 g Urethan. Nach 20 Minuten sind die ersten Ataxieerscheinungen zu beobachten. Das Tier wird an den hinteren Extremitäten leicht gelähmt. 30 Minuten nach der Injektion ist die Lähmung stärker. Kaninchen ist leicht aufgeregt. Zahl der Atemzüge bleibt sich gleich. Schmerzempfindung ist wenig herabgesetzt Schlaf tritt nicht ein. Das Tier bewegt sich auf Antrieb langsam fort. Reflexe sind nicht gestört. Nach $2^1/_2$ Stunden ist Kaninchen wieder munter.

4. Ein 1880 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 Urethan. Nach 20 Minuten ist das Tier noch munter. Keine Lähmungserscheinungen sind wahrnehmbar. Erregung tritt nicht auf. Atemzüge bleiben unverändert. Schmerz und Druckempfindung wird gar nicht beeinflusst. Nach 1 Stunde ist das Kaninchen noch munter.

5. Kaninchen, 1330 g Gewicht, bekommt subkutan 2,0 Urethan pro kg Körpergewicht. Nach 5 Minuten ist bereits Schlaf eingetreten. Wenn man das Tier auf den Rücken legt, so bleibt es mit gestreckten Pfoten liegen. Atemzüge werden an Zahl stets geringer. Kornealreflex ist erloschen. Tast- und Schmerzempfindungen sind aufgehoben. Kaninchen erwacht nicht mehr aus der Narkose. Es stirbt nach $3^1/_2$ Stunden.

Es wurden von jedem dieser Versuche Kontrollversuche gemacht. Kleine Variationen des Effektes kommen bei Kaninchen immer vor. Doch ist im allgemeinen das individuelle Moment lange nicht so gross, wie bei Behandlung der Tiere mit Morph. hydrochl. Die Versuche zeigen uns, dass 1 g Urethan, subkutan verabreicht, Narkose macht, 0,75 g schon nicht mehr, dass 0,1 g gar keine narkotische Wirkung auslöst und dass 2,0 Urethan bereits tödlich wirken. Diese Versuche bestätigen im allgemeinen die Resultate früherer Arbeiten (Hauckold, Lindemann usw.).

2. Versuche mit Cannabis indica allein.

Es ist nicht notwendig, hier jeden Versuch einzeln zu registrieren. Fränkel hat, wie in der Einleitung bereits gesagt worden ist, gezeigt, dass sich Kaninchen der Cannabis gegenüber vollständig refraktär verhalten. Meine Versuche haben nun ergeben, dass bis zu 6,0 g Tinctura Cannabis indicae, die subkutan einem Kaninchen injiziert worden sind, am Tier nichts Auffälliges zu finden ist. Von 7,0 an (immer pro kg Körpergewicht gerechnet) beobachtete ich oft leichte oder schwere Lähmungserscheinungen am Tier. Bei Injektion von 8,0 Tinctura Cannabis indicae wurden die Kaninchen oft stark unruhig. Da sich Cannabis der Gruppe des Morphiums angliedert, ist die Tatsache der zuweilen erregenden Wirkung dieser Gruppe nicht zu verkennen. Jeder erfahrene Arzt hat schon bei ganz geringen Mengen von Morph. hydrochl. ausserordentlich erregende Wirkungen auftreten sehen. Ferner wurden die Tiere in ihren Bewegungen unsicher und sie hatten anscheinend Visionen. Ruhiger Schlaf trat jedoch nicht ein. Oft schrieen die Kaninchen auf, oft bei leichter Berührung, oft ohne jeden äusseren Anlass. In einzelnen Fällen wurden auch auffällige Muskelzuckungen beobachtet. Benommenheit trat bei Injektion von 8,0 Tinctura Cannabis indicae meist nach 15 Minuten

ein. Schmerz- und Druckempfindung waren nie völlig aufgehoben, ebensowenig der Kornealreflex. Wie viel von den Symptomen auf Alkoholwirkung zurückgeführt werden muss, ist schwer zu sagen. Sicher ist nur, dass die Alkoholwirkung nicht das Wesentliche war, Alkohol wirkt im Tierexperiment erst in grösseren Dosen.

Auf jeden Fall zeigen die Visionen an, dass, obgleich sich Kaninchen bis zu merklich hohen Dosen unempfindlich gegenüber Cannabis zeigen, bei gesteigerter Zufuhr des Präparates seine spezifischen Wirkungen auch an diesem Tier zu beobachten sind.

Ich muss noch bemerken, dass nicht in allen Fällen bei den angegebenen Dosen Lähmungszustände aufgetreten sind. Einige Tiere verhielten sich auch bei einer Gabe von 8,0 Cannabistinktur vollständig refraktär.

3. Versuche mit Kombinationen von Urethan und Tinctura Cannabis indicae.

1. Kaninchen, Gewicht 1760 g, erhielt 0,01 Urethan und dazu 1,0 Tinctura Cannabis indicae. Das Tier zeigt keine Veränderung. Sitzt wie gewöhnlich da. Macht Fluchtversuche, wenn man nach ihm greift. Reagiert prompt auf jeden Reiz. Reflexe, Schmerzempfindung und Zahl der Atemzüge bleiben unverändert.

2. Kaninchen, Gewicht 1570 g, erhält 0,05 Urethan und unmittelbar darauf 2,0 Tinctura Cannabis indicae. Das Tier zeigt anfänglich keine Symptome. Nach 40 Minuten tritt jedoch leichte Ataxie der hinteren Extremitäten ein. Die vorderen Extremitäten zeigen keine Lähmungserscheinungen. Die Ataxie geht rasch vorüber. Tier hat sich nach 1 Stunde vollständig erholt.

3. Kaninchen, Gewicht 1540 g, erhält 0,05 Urethan plus 3,0 Tinctura Cannabis indicae. 30 Minuten nach der Injektion tritt leichte Ataxie auf. Das Tier macht bei Annäherung unbeholfene Fluchtversuche. Der Gang ist schwerfällig. Schmerz- und Druckempfindung bleiben intakt. Atmung und Puls bleiben unverändert. Nach Verlauf von $1^1/_2$ Stunde hat sich das Kaninchen wieder erholt.

4. Kaninchen, Gewicht 1620 g, erhält 0,05 Urethan plus 6,0 Cannabis. Kaninchen ist nach 20 Minuten bereits stark benommen. Liegt apathisch im Käfig. Reagiert auf Nadelstiche noch leidlich. $^1/_4$ Stunde später ist bereits vollständige Narkose eingetreten, Schmerzempfindung ganz erloschen. Das Tier lässt sich auf den Rücken legen, und verharrt mit hochgestreckten Pfoten in dieser Stellung. Oft schreit das Kaninchen im Schlaf auf und schrickt auch leicht zusammen. Kaninchen wird 30 Minuten später unruhig, erwacht $2^1/_2$ Stunden nach Injektion wieder und ist 4 Stunden nach derselben munter.

5. Kaninchen, Gewicht 1650 g, erhält 0,05 Urethan plus 8,0 Cannabis indica. Nach 10 Minuten liegt das Tier bereits ruhig schlafend am Boden, lässt sich leicht auf den Rücken legen, Schmerz- und Druckempfindung sind erloschen, Atmung ist unregelmässig, verlangsamt und vertieft. Oft ist der Schlaf durch Aufschreien unterbrochen. Kornealreflex erloschen. Das Tier erwacht 4 Stunden nach Injektion aus der Narkose, hat sich nach 6 Stunden wieder erholt.

6. Kaninchen, Gewicht 2400 g, erhält 0,01 Urethan plus 6,0 Cannabis. Auch hier ist die Wirkung des Urethans eine unverkennbare. Kaninchen wird nach 30 Minuten ataktisch. Verharrt, in Freiheit gesetzt, ruhig an seinem Platz. Lähmungserscheinungen sind besonders an der hinteren Körperhälfte des Tieres wahrnehmbar. Schmerz und Druckempfindung sind herabgesetzt, aber nicht vollständig aufgehoben. Zahl der Pulsschläge und Atemzüge bleiben sich gleich. Wird das Tier aufgetrieben, hat es Mühe, sich vom Boden fortzuschleppen. Umgestossen, richtet es sich schwerfällig wieder auf.



Dieser Dämmerzustand dauert 25 Minuten. $1^1/_2$ Stunde nach der Injektion ist das Tier wieder völlig hergestellt.

7. Kaninchen, Gewicht 2480 g, erhält 0,1 Urethan und dazu 3,0 Tinctura Cannabis indicae. Tier zeigt nach 35 Minuten leichte Koordinationsstörungen. Auf den Rücken gelegt, hat es Mühe, sich wieder aufzurichten. Schmerzempfindung ist deutlich herabgesetzt. Die Reflexe bleiben unverändert. Schlaf tritt nicht ein, dagegen hält die Benommenheit $1^1/_2$ Stunde an. Atmung und Zahl der Pulsschläge bleiben ohne Veränderung.

8. Kaninchen, Gewicht 1890, erhält Urethan 0,1 plus Cannabistinktur 6,0. 20 Minuten nach der Injektion treten Bewegungsstörungen auf. Kaninchen reagiert nur träge auf Nadelstiche. Die narkotische Wirkung nimmt zu, bis nach 1 Stunde Schlaf eintritt, das Tier lässt sich auf den Rücken legen. Verharrt in dieser Lage. Reagiert nicht auf Stich und Druck und Kornealreflex blieb erloschen. Erholung tritt nach $5^1/_2$ Stunde ein.

9. Kaninchen, Gewicht 1580 g, erhält 0,2 Urethan und 5,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach 10 Minuten tritt Ataxie ein, wie immer zuerst an den hinteren Extremitäten samt hinterem Rumpfteil. Kurz darauf geht die Lähmung auch auf die vordere Hälfte des Tieres über. 10 Minuten später schläft das Tier. Schmerzempfindung verloren. Kornealreflex erloschen. Das Tier erwacht 5 Stunden nach Injektion der beiden Medikamente. Die Ataxie der hinteren Extremitäten erlischt langsam. Nach $6^1/_2$ Stunde ist vollständige Erholung eingetreten.

10. Kaninchen, Gewicht 1490 g. Injiziert wurden 0,3 Urethan plus 3,0 Cannabistinktur. Die Wirkung der Injektion kommt nach 40 Minuten deutlich zum Ausdruck, ist aber nicht so eklatant wie im vorigen Versuch. Ataxie tritt zwar auf, zum regelrechten Schlaf kommt es jedoch nicht. Schmerz- und Druckempfindlichkeit sind verringert. Kaninchen schleppt sich schwerfällig fort. Nach 1 Stunde ist die Ataxie noch deutlich. Nach 2 Stunden ist das Tier bereits wieder munter.

11. Kaninchen, Gewicht 1520 g. Gegeben wurden 0,3 Urethan und dazu 4,0 Tinct. Cannabis indicae. Wirkung wird nach 15 Minuten eine deutliche. Störungen der Koordination sind wahrnehmbar. Das Tier bewegt sich nur auf wiederholtes Kneifen vom Platz. 30 Minuten nach der Injektion sind noch geringe Grade von Schmerz- und Druckempfindung vorhanden. Bereits 10 Minuten später tritt Schlaf ein. Die Dauer desselben ist variabel. Oft nur 15 Minuten, oft bedeutend länger. Nach Aufwachen aus der Narkose erholt sich das Kaninchen rasch wieder.

12. Kaninchen, Gewicht 2150 g. Tier bekommt 0,5 Urethan plus 1,0 Cannabistinktur. Nach 10 Minuten sind Narkoseerscheinungen deutlich. Nach 20 Minuten ist ruhiger Schlaf eingetreten. Reflexe sind erloschen. Dauer des Schlafes 5—7 Stunden. Tier erholt sich rasch wieder nach der Narkose. Individuelle Verschiedenheiten in bezug auf Reaktion der Medikamente sind gerade in diesem und im folgenden Versuch stärker hervorgetreten.

13. Kaninchen, Gewicht 2400 g, erhält 0,5 Urethan und 2,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach 10 Minuten starke Lähmungserscheinungen. 5 Minuten später tritt Schlaf ein. Die Dauer desselben ist verschieden. Durchschnittlich beträgt sie 6 Stunden. In diesem, wie im vorhergehenden Versuch ist es bei einigen Tieren nicht zu einem ausgesprochenen Schlaf gekommen. Auf jeden Fall aber trat die erhöhte Wirkung der Kombination deutlich zu Tage.

14. Kaninchen, Gewicht 2500 g, erhielt 0,75 Urethan plus 1,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach kurzer Zeit trat Schlaf ein. Die Dauer desselben betrug $2^1/_2$ Stunde. Ein besonderes Erregungsstadium ging dem Schlaf nicht voraus. In vereinzelten Fällen ist es auch gelungen, mit 0,75 Urethan, das für sich allein gegeben keine Narkose mehr macht, bei Zusatz von nur 0,8 Tinctura Cannabis indicae Narkose zu erzeugen.



Der besseren Uebersicht halber stelle ich kurz die gewonnenen Resultate in folgender Tabelle zusammen.

Kombinationen von Urethan	+ Tinct. Cannabis	Wirkung
0,05	2,0	Nach 40 Min. leichte Ataxie.
0,05	3,0	Nach 30 Min. Ataxie.
0,05	6,0	Narkose nach 35 Minuten.
0,05	8,0	Nach 10 Min. Schlaf.
0,01	1,0	Keine Veränderung.
0,01	6,0	Nach 30 Min. Dämmerzustand.
0,1	3,0	Ataxie nach 35 Min.
0,1	6,0	Nach 60 Min. Schlaf.
0,2	5,0	Schlaf nach 20 Min.
0,3	3,0	Starke Ataxie nach 15 Min. Kein Schlaf.
0,3	4,0	Nach 35 Min. Schlaf.
0,5	1,0	Nach 20 Min. ruhiger Schlaf.
0,5	2,0	Schlaf nach 15 Min.
0,75	1,0	Schlaf nach 10 Min.
0,75	0,8	Schlaf nach 10 Min. (aber nicht immer).

Meine Versuche zeigen deutlich, dass die Urethanwirkung durch die Cannabis indica-Tinktur potenziert wird. Dieses Resultat kann man natürlich auch umgekehrt darstellen und sagen, dass die Wirkung der Cannabis indica-Tinktur durch das Urethan potenziert wird. Dieses Hauptergebnis sieht man am besten dann, wenn man die Resultate der einzelnen Versuche genau durchliest. Die in der Tabelle aufgestellten Zahlen sind zwar auch überzeugend, die Tatsache ist aber aus einer genauen Betrachtung der Resultate noch leichter ersichtlich. Will man die Versuche richtig beurteilen, so hat man zunächst in Betracht zu ziehen, dass die Cannabis indica-Tinktur an und für sich schon ein Kombinationsprodukt darstellt. Sie besteht ja einesteils aus den Bestandteilen des indischen Hanfs, andernteils aus Alkohol, mithin aus einem Narkotikum der Fettreihe, und das Urethan ist ebenfalls ein Narkotikum der Fettreihe. Schon diese Tatsache allein genügt, um zu begreifen, dass die Potenzierungswirkung nicht bei allen Mengenverhältnissen klar zum Ausdrucke kommen kann. Man muss wohl annehmen, dass die Wirkung der Cannabis indica schon durch den Alkohol, in welchem sie gelöst ist, potenziert wird. Die Verstärkung der Wirkung sieht man nicht nur an der Verschiebung der sogenannten minimalnarkotisierenden Dosis, sondern auch an der grösseren Dauer, an der grösseren Tiefe und an dem regelmässigeren Eintritt der narkotischen Wirkung. Das alles muss berücksichtigt werden, wenn die Ergebnisse richtig gedeutet werden sollen.

Am auffallendsten ist wohl die Erscheinung, dass die ausserordentlich geringe Menge Urethan von 0,01, die für sich allein gegeben, absolut keine narkotische Wirkung erzeugt, auf einmal zur Geltung kommt in Kombination mit 6,0 Cannabistinktur. Bürgi hat auf diese Wirksamkeit kleinster Arzneidosen bereits in seiner ersten Publikation über die Wirkung von Narkotikakombinationen deutlich hingewiesen und seitdem oftmals aufs neue.



Während 0,75 Urethan für sich allein gegeben keine Narkose bei Kaninchen erzeugt, tritt schon nach 10 Minuten ruhiger Schlaf ein, wenn zu dieser Dosis 1,0 Tinct. Cannabis indicae oder auch nur 0,8 hinzugefügt wird. 1,0 g Tinct. Cannabis indicae für sich allein gegeben wirkt, wie in der ersten Versuchsreihe auseinandergesetzt worden ist, überhaupt nicht auf Kaninchen ein. Injizieren wir 0,05 Urethan und dazu 6,0 Cannabistinktur, so bekommen wir bei unseren Versuchstieren nach 35 Minuten Narkose. Geben wir 0,1 Urethan und 6,0 Cannabis, so tritt erst nach 1 Stunde Schlaf ein. Weder 0,05, noch 0,1 Urethan, noch 6,0 Cannabistinktur erzeugen, für sich allein injiziert, am Kaninchen irgend eine sichtbare Veränderung. Cannabis wirkt erst von 7,0 an, und auch da nicht einmal in allen Fällen. Von Urethan ist 1,0 g zur Narkose notwendig. Es kann sich also in der narkotischen Wirkung der beiden Medikamente nicht um blosse Addition handeln, sondern um Potenzierung. Geben wir 0,3 Urethan plus 4,0 Tinctura Cannabis indicae, so verfällt das Tier nach 35 Minuten in Schlaf. Geben wir das eine oder das andere Medikament für sich allein, so können wir damit am Kaninchen keine Narkose erzeugen, ja das Tier reagiert gar nicht auf die Injektion. Die Minimaldosis Urethan, die an Kaninchen zur Wirkung gelangt, beträgt 0,4. Ist die narkotische Wirkung der Kombination von Urethan mit Cannabistinktur bei Anwendung von 0,05 Urethan plus 0,6 Tinctura Cannabis indicae noch eine sehr auffallende, so verliert sich die Wirkung ganz allmählich bis zu 0,05 Urethan plus 2,0 Cannabis, wo nach Verlauf von 40 Minuten leichte Lähmungserscheinungen, die aber rasch vorübergehen, auftreten. 0,05 Urethan plus 1,0 Cannabistinktur bewirkten am Tier keine Veränderungen, ebensowenig 0,01 Urethan plus 1,0 Cannabis. Wir können also die Grenze der minimalnarkotisierenden Dosen der Kombination von Cannabistinktur mit Urethan zwischen 0,05 Urethan plus 3,0 Tinct. Cannabis indicae und zwischen 0,05 Urethan plus 6,0 Cannabis finden. Steigen wir mit der Urethandosis bis 0,2, so genügt es, mit dieser Menge Urethan 5,0 Cannabistinktur zu kombinieren, um 20 Minuten nach der Injektion Schlaf bei Kaninchen zu erzeugen. Gehen wir mit der Urethandosis noch höher, bis zu 0,5, so sinkt die zur Erhaltung der Narkose notwendige Dosis Tinctura Cannabis indicae bis auf 1,0 herunter. Injizieren wir noch höhere Urethanmengen, so brauchen wir für ruhige Narkose nur noch 0,8 Cannabistinktur. Ueber 0,75 Urethan dürfen wir nicht steigen, da bereits 1,0 für sich allein gegeben, Narkose erzeugt. Die niedrigste Dosis Urethan, die in obiger Kombinationsreihe noch zur Wirkung gelangte, betrug 0,05, eine wahrhaftig erstaunlich geringe Menge des Narkotikums. Die angewandte Minimaldosis von Cannabis indica, die auf 0,75 Urethan noch deutliche Verstärkung der narkotischen Wirkung ausübte, betrug 0,8. Die höchste in Kombinationen zulängliche Dosis 8,0 pro kg Körpergewicht. Mengen über 8,0 Cannabistinktur können zumeist bereits als minimalnarkotisierende Dosen für Kaninchen gelten, wie hinlänglich in den Versuchsreihen mit Tinctura Cannabis indicae allein gezeigt worden ist. Die Frage, ob diese Versuche für oder gegen das Bürgi'sche Gesetz sprechen, soll uns hier nicht weiter beschäftigen.



Tatsächlich sehen wir aus diesen Versuchen, dass die Wirkung der Cannabis indica-Tinktur durch Urethan noch in beträchtlichem Maasse verstärkt werden kann, allerdings je nach der Wahl der Dosis in verschiedener Grösse. Wir haben schon auf die Schwierigkeiten, die sich der Deutung unserer Ergebnisse entgegen stellen, hingewiesen. Der Alkohol ist ebenfalls ein Narkotikum der Fettreihe wie das Urethan, es ist daher begreiflich, dass man mit gewissen Mengen von Urethan Potenzierung erhält, und mit gewissen Mengen nicht, und es scheint charakteristisch, dass namentlich die kleinen Urethanmengen starke Potenzierungswirkung ausgeübt haben.

4. Versuche über die Wirkung subkutaner Injektionen von Morphium hydrochloricum auf Kaninchen allein.

Ich kann über das Ergebnis dieser Versuchsreihe zusammenfassend resumieren. Die Wirkung von subkutanen Morphiuminjektionen auf Kaninchen wurde zu oft geprüft, als dass ich wesentlich neue Gesichtspunkte auffinden konnte. Wichtig für die folgenden Resultate der Kombination von Morphium mit Cannabis scheint mir die Beobachtung, dass ich mit 0,01 Morph. hydrochl. nie Narkose der Versuchstiere erzielen konnte. Jedenfalls ist diese Dosis, die öfters von Physiologen bei ihren Versuchen angewendet wird, nicht ausreichend, um das Tier hinreichend schmerzfrei gegen etwaige chirurgische Eingriffe zu machen. Dass das Kaninchen stillt hält, beweist nichts gegen diese Annahme. Wurde 0,02 Morph. hydrochl. injiziert, so waren auch in diesen Fällen die Narkosen meistens kurz dauernd und schlecht. Es zeigten sich 25 Minuten nach der Injektion die ersten Lähmungserscheinungen. Das Tier verharrt ruhig ausgestreckt an seinem Platz. Im Verlauf der nächstfolgenden 30 Minuten nimmt die Ataxie zu und ergreift auch den vorderen Rumpfteil des Tieres, die Atmung wird etwas unregelmässig, der Puls auch. Schmerz- und Druckempfindung und der Kornealreflex verlieren sich jedoch nicht vollständig. Es kam in meinen Versuchen nicht zu ausgesprochener ruhiger Narkose. Die Tiere erholen sich relativ langsam im Verlauf der folgenden 5 Stunden. Von Pupillenverengerung ist nach dieser Zeit nichts mehr wahrzunehmen.

Dagegen trat von 0,03 Morph. hydrochl. an Narkose ein, wenn auch keine gute. Dieselbe dauerte meist 2 Stunden. Atmung und Puls sind unregelmässig, die Reflexe vermindert. Schmerzempfindung ist aufgehoben und die Pupillen sind mässig verengt. Die Tiere wachen nach 7 Stunden auf. In vereinzelten Fällen wurde erst mit Dosen von 0,04 und darüber Schlaf erzielt. Es ist demnach auch die von Hauckold und Lindemann für das Morphium angenommene minimalnarkotisierende Dosis von 0,025 nach meinen Versuchsergebnissen als zu niedrig anzusehen. Die individuellen Unterschiede in der Empfindung für dieses Gift sind ausserdem bei Kaninchen sehr gross. Doch dürfte es im allgemeinen richtig sein, die narkotisierende Dosis zwischen die Werte 0,03 und 0,04 zu legen.



5. Versuche über die Wirkung der Kombination von Tinctura Cannabis indicae mit Morphium hydrochloricum.

1. Kaninchen, 2050 g, erhält subkutan 0,01 Morph. hydrochl. plus 1,0 Tinct. Cannabis indicae. 15 Minuten nach der Injektion ist am Tier keine Veränderung eingetreten. Selbst nach Ablauf einer Stunde ist das Kaninchen noch munter. In den Kontrollversuchen gewahrte ich nur in einem einzigen Fall leichte, rasch vorübergehende Ataxie. Im übrigen blieben die Tiere von der Wirkung dieser Kombination unberührt.

2. Kaninchen, 2120 g, erhält 0,01 Morphium plus 2,0 Tinctura Cannabis indicae. 15 Minuten nach der Injektion wird das Tier leicht unruhig, 5 Minuten später werden schwache Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten wahrgenommen. Druck- und Schmerzempfindung sind nur wenig herabgesetzt. Kaninchen liegt kurze Zeit ruhig im Käfig, um sich dann rasch wieder zu erholen. Kurz nach der Injektion ist die Atmung rascher, 1 Stunde später merklich verlangsamt. Die Pupillen wiesen keine Verengerung auf. Das Tier erholt sich nach $1^1/_2$ Stunde wieder.

3. Kaninchen, 1870 g, erhält 0,01 Morphium plus 3,0 Tinctura Cannabis. Nach 15 Minuten treten Gehstörungen auf. Das Tier bewegt sich auf Antrieb nur schleppend und schwankend vorwärts. Nach 30 Minuten sind auch die vorderen Extremitäten gelähmt. Kaninchen liegt ruhig im Käfig. Die Atmung ist leicht angestrengt. Nach 45 Minuten tritt kurzdauernder, nicht tiefer Schlaf ein. Das Tier ist nach 3 Stunden wieder ziemlich munter. Pupillenverengerung fehlt. Trotz sorgfältiger Nachprüfung des Versuches mit den gleichen Dosen der Kombination wurde nicht in allen Fällen Schlaf beobachtet. Aber in jedem der Fälle war die Verstärkung der Morphiumwirkung schon durch 3,0 Cannabistinktur eine unverkennbare. Individuelle Unterschiede inbezug auf Empfindlichkeit der Tiere diesen beiden Medikamenten gegenüber sind nicht zu umgehen.

4. Kaninchen, 1540 g, erhält 0,01 Morph. hydrochl. plus 4,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach 15 Minuten tritt Ataxie auf, wie immer zuerst an den hinteren Extremitäten. Nach 30 Minuten ist das ganze Tier gelähmt. 5 Minuten später lässt sich das Kaninchen auf den Rücken legen und bleibt in dieser Stellung mit hochgestreckten Pfoten liegen. Atmung ist verlangsamt und etwas angestrengt. Das Tier ist gegen Nadelstiche unempfindlich. Pupillen sind verengt, wie bei jedem Schlaf. Kornealreflexe sind verschwunden. Kaninchen wacht aus dem Schlaf nach einer Stunde wieder auf. Es schleppt sich zu Anfang noch mühsam fort, ist 3 Stunden nach der Injektion wieder munter.

5. Kaninchen, 1780 g, erhält 0,01 Morph. hydrochl. plus 5,0 Cannabistinktur. Hier zeigt sich die verstärkende Wirkung der Kombination wieder sehr deutlich. Das Tier liegt nach 15 Minuten apathisch im Käfig und unter allmählichem Erlöschen der Reflexe und der Schmerzempfindung schläft es 25 Minuten nach Injektion der Kombination tief. Dem Schlaf ging ein kurzes Erregungsstadium voraus. Die Atmung ist verlangsamt und vertieft. Oft auch unregelmässig. Die Dauer des Schlafes beträgt $3^1/_2$ Stunde. Nach Erwachen aus demselben ist das Tier in kurzer Zeit wieder munter.

6. Kaninchen, 2150 g, erhält 0,01 Morph. hydrochl. plus 6,0 Tinctura Cannabis indicae. In diesem Fall tritt schon nach 15 Minuten tiefer Schlaf ein. Atmung ist verlangsamt, ebenso die Zahl der Pulsschläge. Schmerzempfindung ist erloschen. Kornealreflex fehlt. Dem Schlaf ging ein kurzes Exzitationsstadium voraus. Das Tier schreit im Schlaf oft auf. Die Narkose dauert einige Stunden. Das Kaninchen erholt sich wieder.

7. Kaninchen, 1940 g, erhält 0,02 Morph. hydrochl. plus 2,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach 15 Minuten zeigen sich Lähmungserscheinungen. Kaninchen schleppt sich langsam fort. Wenn umgestossen, hat es grosse Mühe, sich wieder aufzurichten.



Unter Zunehmen der Hypnose tritt 45 Minuten nach der Injektion Schlaf ein. Druck- und Schmerzempfindung aufgehoben. Dauer des Schlafes beträgt 2 Stunden. Der Kontrollversuch wich insofern von dem hier gefundenen Ergebnis ab, als das Tier erst nach 1 Stunde in kürzer als 2 Stunden dauernden Schlaf verfiel.

8. Kaninchen, 2540 g, erhält 0,03 Morph. hydrochl. plus 1,0 Tinctura Cannabis indicae. Nach 15 Minuten ataktische Erscheinungen. 10 Minuten später liegt Kaninchen schlafend im Käfig. Pupillen sind verengt. Die Atmung ist unregelmässig und verlangsamt, nachdem sie zuerst in raschem Tempo erfolgt war. Der Schlaf dauert über 1 Stunde an. Nach 5 Stunden ist das Kaninchen wieder vollständig munter.

9. Kaninchen, 2160 g, erhält 0,03 Morphium plus 2,0 Cannabistinktur. Nach 30 Minuten schlief das Tier. Dem Schlaf ging ein längeres Erregungsstadium voraus. Der Schlaf dauert 1 Stunde. Das Tier erholt sich wieder vollständig. Beim Kontrollversuch mit Kaninchen von demselben Alter und fast demselben Gewicht waren wieder verschiedene Abweichungen in Hinsicht auf den narkotischen Effekt der kombinierten Medikamente nicht zu verkennen.

10. Kaninchen, 1870 g, erhält Morphium 0,03 plus 3,0 Cannabistinktur. Nach 20 Minuten schlief das Tier fest und ruhig. Atmung war verlangsamt. Schmerzempfindung und Reflexe erloschen. Die Dauer des Schlafes betrug 6 Stunden.

Stellen wir auch hier die gewonnenen Resultate kurz zusammen, so ergibt sich folgende Tabelle:

Kombinationen von		
Morphium plus	Cannabistinktur	Wirkung
0,01	1,0	Keine Wirkung.
0,01	2,0	Nach 30 Min. Ataxie.
0,01	3,0	Nach 15 Min. Ataxie. Schlaf nach 45 Min.
0,01	4,0	Narkose nach 35 Min.
0,01	5,0	Narkose nach 25 Min.
0,01	6,0	Nach 15 Min. Narkose.
0,02	2,0	Ataxie nach 15 Min. Ataxie nach 45 Min.
0,03	1,0	Nach 25 Min. Narkose.
0,03	2,0	Nach 30 Min. tiefe Narkose.
0,03	3,0	Narkose nach 15—20 Minuten.

Wir haben gesehen, dass etwa 0,03—0,04 Morph. hydrochl. pro kg Kaninchen als minimal-narkotisierende Dosis anzusehen sind. Es ist aber hervorzuheben, dass man auch mit diesen Dosen niemals eine gute Narkose bekommt. Die minimal-narkotisierende Dosis der Cannabis indica-Tinktur beträgt etwa 9,0—10,0 g pro kg Körpergewicht. Bei Kombination erhielten wir nun mit folgenden Dosen Narkose.

Morphium	und Cannabistinktur.
0,01	4,0
0,02	2,0
0,03	1,0 usw.

Schon diese Dosen zeigen, dass eine ausgesprochene Potenzierung der narkotischen Kräfte durch die Kombination eingetreten ist. Sie ist vielleicht diesen Zahlen nach nicht eine so grosse wie bei verschiedenen Kombinationen anderer Narkotica, dagegen ist sie doch genügend, um mathematisch ausgedrückt werden zu können. Die Verstärkung des Effektes zeigt sich aber auch noch in einer anderen Weise. Morphium an sich bewirkt ja, wie wir schon angegeben haben, bei einem Kaninchen





auch in den grössten Dosen nicht gute Narkose. Kombiniert man aber die Substanz mit Cannabis indica-Tinktur, die an und für sich auch nicht gut narkotisiert, so tritt eine vorzügliche ruhige Narkose ein. Diese letzte Tatsache, die man auch als eine Verbesserung der Qualität der Narkose bezeichnen könnte, sah man u. u. auch dann, wenn relativ hohe Morphiumdosen mit geringen Mengen Cannabistinktur zusammen gegeben wurden. So erzeugten 0,03 Morph. hydrochl. mit 1,0 Cannabistinktur eine sehr vertiefte und lang andauernde Narkose. Ebenso verstärkten 0,01 Morphium die Wirkung von 6,0 Cannabistinktur ausserordentlich stark. Im speziellen ist noch das Folgende zu sagen:

0,01 Morphium kombiniert mit 6,0 Cannabistinktur wirkt in kürzerer Zeit narkotisch als 0,03 Morph. hydrochl. plus 3,0 Tinctura Cannabis. In Fällen, wo bei Narkotikakombinationen das eine Mittel sich der minimal-narkotisierenden Dosis nähert, z. B. 6,0 Cannabistinktur, das andere entfernt, z. B. 0,01 Morphium, zeigen kleine Veränderungen der Arzneidosis schon deutlich einen grossen Effekt der spezifischen Wirkung der kombinierten Mittel. 0,01 Morph. hydrochl. kombiniert mit 5,0 Cannabis erzeugt nach 25 Minuten Schlaf. Die gleiche Menge Morphium mit 6,0 Cannabistinktur kombiniert bereits nach 15 Minuten. Nähert sich umgekehrt Morphium dem Grenzwert der minimal-narkotisierenden Dosis, so löst in dieser Versuchsreihe bis zu einem gewissen Grade eine geringere Dosis des andern Narkotikums eine etwas grössere Wirkung aus, als die wenig höhere Menge. In meinen Versuchen war die narkotische Wirkung bei Kombination von 0,03 Morphium und 1,0 Tinctura Cannabis indicae eine um etwas stärkere als bei Anwendung derselben Menge Morph. hydrochl. plus 2,0 Cannabis. In dem einen Fall trat Narkose nach 20—25 Minuten auf, in dem andern nach 30 Minuten. Das individuell sehr verschiedene Verhalten der Kaninchen dieser Kombination gegenüber hinderte eine absolut genaue Feststellung der einzelnen Grenzwerte. Immerhin ist, wie schon auseinandergesetzt wurde, sichergestellt, dass man bei Kombination von Cannabis indica mit Urethan sowie mit Morph. hydrochl. eine ausgesprochen potenzierte narkotische Gesamtwirkung bekommt. Wir dürfen wohl darauf hinweisen, dass unsere Ergebnisse mit dem Bürgi'schen Satze in gutem Einklang stehen.

Auf die praktische Bedeutung unserer Resultate soll später genauer eingetreten werden. Unsere Versuche zeigen übrigens auch, dass die Angabe, die Kaninchen verhielten sich der Cannabis gegenüber absolut refraktär, nicht aufrecht zu halten ist.

Literaturverzeichnis.

Beinaschewitsch, F., Ueber die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis. Therap. Monatshefte 1910.

Bürgi, Emil, Ueber die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medikamentes durch ein zweites Narkotikum. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1909. — Die Wirkung der Narkotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 1. u. 2.



Hammerschmidt, W., Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethannarkose bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. S. 374.

Hauckold, Ueber die Beeinflussung von Narkoticis durch Skopolamin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 7. S. 743.

Honigmann, Ueber Mischnarkose. Arch. f. klin. Chir. Bd. 58. S. 30.

Kaznelson, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narkotika der Fettreihe bei subkutaner Injektion. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. S. 555.

Klammer, H., Ueber die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotika durch Bromsalze. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 1. H. 6. S. 575.

Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 7.

Lomonosoff, Ueber die Beeinflussung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Antipyretika. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. S. 566.

Madelung, Ueber Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62. 1910.

Overton, E., Studien über die Narkose. Jena 1901. Fischer's Verlag.

Saradschian, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narkotika der Fettreihe bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. S. 536.

Zeelen, V., Ueber die Wirkung kombinierter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. S. 586.

Wertheimer, R., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Pautopons. Deutsche med. Wochenschr. 1910.

Fränkel, S., Chemie und Pharmakologie des Haschisch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1903. Bd. 49. S. 266.

Ferner über Haschisch die Lehrbücher der Pharmakologie und Toxikologie von Kobert, Kunkel, Schmiedeberg und Magnus, Art. Cannabis in Eulenburg's Realenzyklopädie.



V.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Wirkung von Narkotikakombinationen bei Fröschen.

Von

Pessia Keguliches aus Odessa.

Für die Untersuchung der Wirkung von Narkotikakombinationen sind bis dahin auf dem pharmakologischen Institute Berns ausschliesslich Kaninchen verwendet worden. Dies geschah hauptsächlich, weil diese Tiere einesteils ein ziemlich gleichmässiges Versuchsmaterial darstellen, anderenteils, weil aus den an ihnen erhaltenen Resultaten doch schon ein Schluss auf die Verhältnisse beim Menschen gezogen werden konnte. Dabei musste man sich allerdings sagen, dass man mit weniger hoch organisierten Tieren, z. B. mit Fröschen, vielleicht doch etwas eindeutigere Resultate erhalten könnte, und zwar erstens, weil das individuelle Moment noch mehr in Wegfall kommt als beim Kaninchen, dann aber auch, weil sich bei Fröschen die narkotischen Wirkungen bestimmter abgrenzen lassen. Bürgi und seine Schüler sind bei ihren vergleichenden Versuchen über die Narkotika der Fettreihe im allgemeinen von der sogenannten minimalnarkotisierenden Dosis ausgegangen. Darunter wurde diejenige Menge eines Medikaments bzw. eines Arzneigemisches verstanden, die gerade genügte, um eine ausgesprochene Narkose hervorzurufen. Als ausgesprochene Narkose wurde derjenige Zustand angesehen, in welchem das Kaninchen von sich aus seine normale Stellung aufgab, sich leicht in jede beliebige Lage bringen liess und keine Schmerzempfindung mehr zeigte. Alle diese Momente konnten jedoch bis zu einem gewissen Grade täuschen. Allerdings waren die von Bürgi und seinen Schülern erhaltenen Resultate infolge der grossen Unterschiede, die bei der Wirkung von Narkotikakombinationen vorhanden sind, dennoch durchaus eindeutige. Wir konnten aber hoffen, bei der Verwendung von niedereren Organismen Ergebnisse zu erhalten, die noch übereinstimmender und daher überzeugender sind. Immerhin mussten es doch Tiere sein, die für die verschiedenen Narkotikagruppen noch empfindlich waren und jedenfalls Tiere mit einem Zentralnervensystem. Es konnte sich daher nicht empfehlen, in der Tierreihe noch weiter herunter zu gehen als bis zum Frosch. Freilich ging es bei diesem Tier nicht wohl an, die zu gebenden Dosen auf das Körpergewicht zu berechnen. Wir haben aber immerhin die einzelnen Frösche gewogen, damit erhebliche Differenzen im Gewicht für

die Beurteilung nicht störend wirken konnten. Als minimalnarkotisierende Dosis betrachteten wir in diesem Falle diejenige Menge Narkotikum, die gerade genügte, um den Frosch die Rückenlage ertragen zu lassen. Dieser Zustand entspricht bekanntlich ungefähr einer Abtragung des Gehirns bis und mit der Medulla oblongata, kann also als Narkose bezeichnet werden. Man kann allerdings bei vorsichtigem Vorgehen gelegentlich auch einen normalen Frosch zur vorübergehenden Annahme der Rückenlage veranlassen; dennoch glaube ich, dass Täuschungen aus diesem Grunde für einen auch nur einigermassen guten Beobachter unmöglich sind. In erster Linie habe ich eine Kombination von Urethan und Morphium untersucht. Alle Lösungen wurden in den Brustlymphsack der Frösche injiziert. Ich habe immer zuerst diese minimalnarkotisierende Dosis, die ich als N bezeichnen will, für jedes einzelne Medikament bestimmt und dann für das Gemisch, und lasse hier gleich die Resultate folgen.

A. Versuche mit Urethan.

1. Einem 50 g schweren Frosch wird in den Brustlymphsack 0,07 Urethan injiziert. Nach Verlauf von 5 Minuten kann man den Frosch in die Rückenlage versetzen. Nach 22 Minuten sind die Reflexe noch vorhanden. Im Verlauf von $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion wechselt der Frosch seine Lage. Die Narkose dauerte 1 Stunde 25 Minuten.

2. Einem 50 g schweren Frosch wird 0,05 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. 6 Minuten nach der Injektion lässt sich der Frosch in Rückenlage bringen, nach weiteren 12 Minuten reagiert er auf Reize noch mit Reflexen und nimmt nach 29 Minuten wieder normale Lage ein. Die Narkose dauerte 23 Minuten.

3. Einem 35 g schweren Frosch wird 0,035 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. Nach 5 Minuten kann man ihn in Rückenlage bringen. 17 Minuten nach der Injektion sind die Reflexe noch vorhanden und nach 27 Minuten nimmt der Frosch seine normale Lage ein. Die Narkose dauerte 22 Minuten.

4. Ein 30 g schwerer Frosch erhält 0,025 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. Nach 5 Minuten kann man ihn in Rückenlage bringen, nach 4 Minuten aber bewegt er sich spontan und nimmt seine gewöhnliche Stellung ein.

5. Einem 35 g schweren Frosch wurde 0,03 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. Während der Beobachtungszeit von 15 Minuten war es nicht möglich, ihn in die Rückenlage zu bringen.

In Dosen von 0,01 macht das Urethan bei Fröschen keine Erscheinungen, erst bei Dosen von 0,02 zeigen sich hier und da starke Wirkungen. Die Frösche sind ruhig, halten ihre hockende Stellung ein, respirieren normal und machen auf angewandte Reize koordinierte Bewegungen und Sprünge. Bezeichnend ist nur der Unterschied, dass sie in der ihnen gegebenen Rückenlage etwas länger verharren als gewöhnlich, was auf leichte Benommenheit schliessen lässt. Grössere Gaben erst können die willkürlichen Bewegungen beeinflussen, die Reflexerregbarkeit aber wird nicht wesentlich verändert. Bei Anwendung grosser Dosen von Urethan erholen sich die Frösche meist nach $^1/_2$—2 Tagen. Dementsprechend sagt auch Schmiedeberg: Um einen Frosch durch Urethan zu töten, muss man ihn förmlich mit dieser Substanz einbalsamieren.



B. Versuche mit Morphium.

1. Einem 40 g schweren Frosch wird in den Brustlymphsack 0,05 Morphinum muriatic. injiziert. Nach 15 Minuten bringt man ihn in Rückenlage, nach 30 Minuten Reflexe erhalten. Eine Stunde nach der Injektion sind keine Reflexe mehr auf Reize nachweisbar, nur auf elektrische Reize tritt Reaktion auf. Der Frosch erholt sich nicht.

2. Ein Frosch, 30 g schwer, erhält eine Injektion von 0,05 Morphium muriatic. in den Brustlymphsack. Nach Verlauf von 17 Minuten kann man den Frosch in die Rückenlage bringen. Auch dieser Frosch erholte sich nicht.

3. Ein Frosch, 50 g schwer, erhält eine Injektion von 0,05 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack. 14 Minuten nach der Injektion tritt Lähmung ein. Die Prüfung der Reflexe ergab nach 25, 40 Minuten, 1, 2, $2^1/_2$ und 4 Stunden positives Resultat. Der Frosch erholt sich nicht.

4. Ein Frosch, 35 g schwer, erhält eine Injektion von 0,025 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack. Nach Verlauf von 15 Minuten kann man dem Frosch die Rückenlage geben, nach 1 Stunde Reflexe noch erhalten, nach 3 Stunden ist die Lähmung der Medulla noch vorhanden und nach $4^1/_2$ Stunden erwacht der Frosch. Die Narkose dauerte 4 Stunden.

5. Einem 40 g schweren Frosch wird 0,02 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Nach 16 Minuten kann man ihn in Rückenlage bringen. Nach 2 Stunden nimmt der Frosch seine normale Stellung ein. Die Narkose dauerte mithin 2 Stunden.

6. Ein 30 g schwerer Frosch erhält 0,0125 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Nach 12 Minuten kann man ihn auf den Rücken legen, die Reflexe sind nachweisbar während der ganzen Zeitdauer der Narkose, die 48 Minuten andauerte.

7. und 8. Ein Frosch, 28 g schwer, erhält 0,01 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Während der Beobachtung von 1 Stunde lässt er sich nicht in Rückenlage bringen. Dieser Versuch wird bei einem zweiten Frosch wiederholt und gibt ebenso wie der oben angeführte ein negatives Resultat.

9. Ein Frosch, 30 g schwer, erhält 0,015 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Nach 16 Minuten kann man ihn in Rückenlage bringen. Die Reflexe sind während der Beobachtungszeit vorhanden. Die Narkose dauerte 1 Stunde 9 Minuten.

Frösche können bekanntlich relativ hohe Morphiumdosen ertragen. Dies bestätigen die vorliegenden Versuche aufs neue. Injiziert man dem Frosch 0,05 — 0,03 — 0,02 Morphium, so bemerkt man, dass nach einem Stadium unruhigen Umherspringens die spontanen Bewegungen langsamer und nicht koordiniert ausgeführt werden. In diesem Stadium verhält sich der Frosch gleichsam wie ein Tier, dem man das Gehirn exstirpiert hat. Weiter stellen sich Störungen in der Koordination der komplizierten Muskelbewegungen ein, der Frosch hockt nicht in der normalen Stellung und springt auch linkisch, ähnlich wie nach Abtragung der Vierhügel. Schreitet die Vergiftung weiter fort, so vermag der Frosch nach einiger Zeit überhaupt keinen Sprung mehr auszuführen, während er sich, wenn auch langsam und unbeholfen, noch aus der Rückenlage in die Normalstellung umkehrt, gleich wie bei der Abtragung des Kleinhirns. Endlich kann die Rückenlage dauernd ertragen werden; die Atmung verlangsamt sich, die Reflexe von Seiten der Hirnnerven erlöschen und nur die Rückenmarksreflexe bleiben erhalten. Der Frosch verhält sich in diesem Stadium gleich wie nach der Abtragung der Medula



oblongata und zuletzt erst erlöschen die Rückenmarksreflexe, die nachträglich dann sehr gesteigert werden.

Das zweite Stadium, das sogenannte tetanische, kann beim Frosch unter Umständen beobachtet werden, wenn die Atmung aufgehört hat. Die Reflexerregbarkeit wird dann so gesteigert, dass es zu Streckkrämpfen kommt. Aber dieses Stadium ist nicht immer deutlich ausgeprägt und bei sehr kleinen und grossen Morphiumdosen scheinen die Streckkrämpfe fehlen zu können. Hauptsächlich aber treten sie gewöhnlich erst recht spät auf, und bei meinen Versuchen wirkten sie daher niemals störend.

Die beobachteten Urethanwirkungen entsprechen denen eines Narkotikums der Fettreihe, das das ganze Zentralnervensystem, das Rückenmark ausgenommen, gelähmt hat.

Aus den angeführten Versuchen sehen wir, dass 0,0125 Morphinum muriatic., subkutan injiziert, als die sogenannte minimalnarkotisierende Dosis, also als N anzusehen ist.

C. Versuche mit Urethan-Morphium-Kombinationen.

1. Einem 25 g schweren Frosch wird eine Lösung von 0,012 Urethan + 0,005 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Nach 10 Minuten kann man den Frosch in Rückenlage bringen. Die Reflexe sind nach $^1/_2$, 1, $1^3/_4$, $2^1/_2$ Stunden noch vorhanden, und $5^1/_2$ Stunden nach der Injektion nimmt der Frosch seine normale Lage ein. Die Narkose dauerte also $5^1/_2$ Stunden.

2. Ein 25 g schwerer Frosch erhält eine Lösung von 0,012 Urethan + 0,025 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Nach Verlauf von 9 Minuten kann man den Frosch in Rückenlage bringen. Die Reflexe werden alle Viertelstunden geprüft, sind vorhanden. Die Narkose dauerte $2^1/_2$ Stunden.

3. Einem 25 g schweren Frosch wird eine Lösung von 0,012 Urethan + 0,0012 Morphinum muriatic. in den Brustlymphsack injiziert. Bei diesem Versuch, der während $^1/_2$ Stunde beobachtet wurde, liess sich der Frosch nicht in Rückenlage bringen.

4. Einem 25 g schweren Frosch wird eine Lösung von Morphinum muriatic. 0,005 + 0,006 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. Nach 12 Minuten Annahme der Rückenlage. Die Reflexe werden $^1/_4$ und $^1/_2$ Stunde nach der Injektion deutlich wahrgenommen. Die Narkose dauerte 42 Minuten.

5. Ein 25 g schwerer Frosch erhält eine Injektion von 0,005 Morphinum muriatic. + 0,005 Urethan. Nach 6 Minuten kann man den Frosch in Rückenlage bringen. 20 Minuten nach der Injektion konstatiert man noch Reflexe. Die Narkose dauerte 32 Minuten.

6. und 7. Ein 25 g schwerer Frosch erhält eine Injektion von 0,005 Morphinum muriatic. + 0,004 Urethan in den Brustlymphsack injiziert. Rückenlage wird nie angenommen. Dieser Versuch wird bei einem gleichschweren Frosch wiederholt und gleichfalls ein negatives Resultat erhalten.

8. Einem 25 g schweren Frosch werden 0,02 Urethan + 0,0012 Morphinum muriatic. injiziert. Nach Verlauf von 7 Minuten Annahme der Rückenlage. Reflexe erlöschen nie ganz. Die Narkose dauerte 2 Stunden 17 Minuten.

9. Ein 25 g schwerer Frosch erhält 0,02 Urethan + 0,001 Morphinum muriatic. Nach 5 Minuten Annahme der Rückenlage. Reflexe bleiben erhalten. Die Narkose dauerte 1 Stunde 35 Minuten.

10. Ein 25 g schwerer Frosch erhält 0,02 Urethan + 0,0005 Morphinum muriatic. Annahme der Rückenlage nach 7 Minuten. Reflexe erhalten. Die Narkose dauerte 1 Stunde 16 Minuten.



11. Ein Frosch, 25 g schwer, erhält 0,015 Urethan + 0,0005 Morphinum muriatic. Nach Verlauf von 9 Minuten kann man ihn in Rückenlage bringen. Reflexe erhalten. Die Narkose dauerte 23 Minuten.

12. und 13. Ein 25 g schwerer Frosch erhält 0,0025 Morphinum muriatic. + 0,0075 Urethan. Der Frosch nimmt keine Rückenlage an. Beobachtung 1 Stunde. Dieser Versuch wurde nochmals wiederholt und ergab ebenso wie der vorherige ein negatives Resultat.

14. Ein 25 g schwerer Frosch erhält 0,003 Morphinum muriatic. + 0,01 Urethan. Nach 8 Minuten Annahme der Rückenlage. Das Vorhandensein der Reflexe wird während der Beobachtungszeit halbstündig geprüft. Resultat positiv. Die Narkose dauerte 2 Stunden 13 Minuten.

15. Ein 25 g schwerer Frosch erhält 0,025 Morphinum muriatic. + 0,001 Urethan. Nach Verlauf von 8 Minuten kann man den Frosch in Rückenlage bringen, die Reflexe sind während der Narkose nachweisbar. Die Narkose dauerte 1 Stunde 27 Minuten.

Aus den Beobachtungen, die sich bei der Ausführung dieser Versuche ergeben haben, ersieht man, dass das Urethan beim Frosch für sich allein subkutan angewendet, erst in einer Dose von 0,035 wirkt. Dabei trat eine Narkose von 22 Minuten Dauer ein.

0,025 und 0,03 Urethan machten keine Narkose mehr.

Ebenso ersieht man aus den Versuchen mit Morphium, dass nach subkutaner Anwendung von 0,025 dieser Substanz eine Narkose von 4 Stunden eintrat, nach einer Dosis von 2 cg hielt die Narkose zwei Stunden an, nach der Dosis von $1^1/_2$ cg 1 Stunde und 9 Minuten. Hingegen bewirkte die Dosis von $1^1/_4$ cg nur eine 48 Minuten andauernde Narkose. Geringere Dosen waren ohne Wirkung. N ist also 0,0125 Morphium und 0,035 Urethan.

Zur leichteren Orientierung gebe ich die Hauptresultate in folgender Tabelle wieder.

Urethan			Morphium		
Dosis	Rückenlage	Dauer d. Narkose	Dosis	Rückenlage	Dauer d. Narkose
0,07	Nach 5 Minuten	1 Std. 25 Min.	0,05	Nach 15 Minuten	Keine Erholung
0,05	„ 6 „	— „ 23 „	0,025	„ 15 „	4 Stunden
0,035	„ 5 „	— „ 22 „	0,020	„ 16 „	2 „
0,030	„ 5 „	— „ 4 „	0,015	„ 16 „	1 Std. 9 Min.
0,025	Keine Rückenlage		0,0125	„ 12 „	48 Minuten
			0,010	Keine Rückenlage	

Versuch	Urethan + Morphium	Dauer der Narkose	Versuch	Morphium + Urethan	Dauer der Narkose
1.	0,012 + 0,005	$5^1/_2$ Stunden	4.	0,005 + 0,006	42 Minuten
2.	0,012 + 0,0025	$2^1/_2$ „	5.	0,005 + 0,005	32 „
3.	0,012 + 0,0012	Keine Narkose	6.	0,005 + 0,003	Keine Narkose
8.	0,020 + 0,0012	2 Std. 17 Min.	7.	0,005 + 0,004	—
9.	0,020 + 0,001	1 „ 35 „	12.u.13.	0,0025 + 0,0075	—
10.	0,020 + 0,0005	1 „ 16 „	14.	0,003 + 0,010	2 Std. 13 Min.
11.	0,015 + 0,0005	23 Minuten	15.	0,025 + 0,010	1 „ 7 „

Am Beginn der Zusammenstellung meiner Resultate möchte ich nicht versäumen zu bemerken, dass die Versuche, die ich angegeben habe, nur einen Auszug aus einer sehr grossen Zahl von Experimenten darstellen. Nahezu jeder Versuch ist doppelt oder dreifach wiederholt worden. Anfangs hatten wir auch gewisse Schwierigkeiten mit dem Material. Als diese überwunden waren, kontrollierten wir unsere Ergebnisse noch einmal an kräftigen Fröschen gleicher Provenienz nach. Wir möchten in erster Linie bemerken, dass sich die Frösche zur Untersuchung der Urethan-Morphium-Kombination sehr gut eigneten. Wie oben ausgeführt wurde und wie übrigens schon lange bekannt ist, reagieren sie sowohl auf das eine wie auf das andere Medikament prompt. In dieser Hinsicht sind die Frösche jedenfalls niedereren Tieren sehr vorzuziehen, an denen man, wie unter anderem aus den neuesten Untersuchungen Fühner's hervorgeht, meist nichts untersuchen kann, als die Kombination verschiedener Narkotika der Fettreihe untereinander, da diese Tiere weder für Morphium noch für Skopolamin empfindlich sind. Den Vorzug, den Frösche als Versuchsobjekt Kaninchen gegenüber bieten, haben wir schon hervorgehoben. Wir nahmen a priori an, dass man bestimmtere, eindeutigere Resultate erhalten werde, und die Arbeit hat das bestätigt. Wie in der Einleitung ausgeführt wurde, haben wir als Vergleichsmoment die Annahme der Rückenlage betrachtet. Dosen, welche die Tiere nicht mehr zur Annahme der Rückenlage brachten, wurden als nicht narkotisierende betrachtet. Die Dauer der Narkose wurde nach der Länge dieses Zustandes bemessen. Dieses Versuchsmoment ist also für genaue Versuche recht gut geeignet. Dass kleine Fehler vorkommen können, soll nicht bestritten werden, jedenfalls sind sie aber gering und fallen für die von uns gestellten Fragen nicht in Betracht. In der letzten Tabelle, die wir von den Kombinationsversuchen gegeben haben, ist nur das Allernotwendigste berücksichtigt. Wir haben gesehen, dass eine Dose von 0,035 Urethan und eine Dose von 0,0125 Morphium als minimalnarkotisierende Dosen für diese zwei einzelnen Substanzen anzusehen sind. Wir nennen die erste Dosis nach der von Bürgi verwendeten Nomenklatur N_u, die zweite N_m, das heisst minimalnarkotisierende Dosis für Urethan und minimalnarkotisierende Dosis für Morphium. Wenn die Kombination der zwei Medikamente nur Additionswirkungen ergeben würde, so müsste $^1/_2\ N_u + {^1/_2}\ N_m$ gerade noch eine Narkose geben, also N_{u+m} sein. Kleinere Dosen dürften dann keine Narkose mehr erzeugen. Von dieser Additionsdosis, also von $^1/_2\ N_u + {^1/_2}\ N_m$, sind wir, wie üblich, ausgegangen und haben dann in den folgenden Versuchen die Dosis $^1/_2\ N_u$ stehen lassen, während wir mit der Morphiumdosis heruntergegangen sind. In einer zweiten Versuchsreihe liessen wir die Dosis $^1/_2\ N_m$, stehen und gingen mit der Urethandosis herunter. In einer dritten Reihe verminderten wir die Dosen beider Medikamente gleichzeitig. 0,035 Urethan, also die minimalnarkotisierende Dosis von Urethan (0,03 war auch noch hier und da etwas wirksam gewesen), hatten eine Narkose von 22 Minuten bewirkt, 0,0125 Morphium eine von 48 Minuten. 0,012 Urethan + 0,005 Morphium bewirkten eine Narkose von $5^1/_2$ Stunden. Schon aus der Dauer der Narkose lässt sich hier die



Potenzierungswirkung erkennen. Die bei dieser Kombination gewählten Dosen waren etwas weniger als die Hälfte der entsprechenden minimalnarkotisierenden Dose der einzelnen Glieder. Dennoch war die Narkose ausserordentlich viel länger und tiefer, als bei einem einfachen Additionsergebnis zu erwarten gewesen wäre. In der ersten Versuchsreihe gingen wir nun, wie schon angegeben worden ist, mit der Morphiumdosis weiter herunter, während wir als Urethandosis die gleiche benutzten wie im vorhergehenden Versuche, also $^1/_2\ N_u$. Wir erhielten noch mit $^1/_2\ N_u + {}^1/_5\ N_m$ eine Narkose, die $2^1/_2$ Stunden anhielt. Dagegen waren $^1/_2\ N_u + {}^1/_{10}\ N_m$ wirkungslos. Wir hätten nun noch die Kombination von $^1/_2\ N_u$ mit einer Morphiumdosis versuchen können, die zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_5$ der minimalnarkotisierenden Dosis gelegen wäre, haben das aber nicht getan, sondern wir sind aus Gründen, die später diskutiert werden sollen, von einer höheren Urethandosis ausgegangen, nämlich von einer Dosis, die man als $^4/_7\ N_u$, meinetwegen auch $^2/_3\ N_u$ bezeichnen kann. (Es kommt ganz darauf an, ob man die Dosis 0,035 oder die Dosis 0,03 Urethan als die minimalnarkotisierende, d. h. als N_u ansehen will.) Wenn wir zu dieser Urethandosis $^1/_{10}$ bzw. $^1/_{12}$ oder $^1/_{24}$ der minimalnarkotisierenden Morphiumdosis zusetzten, erhielten wir noch ausgesprochene Narkosen, die im geringsten Falle 1 Stunde 16 Minuten anhielten. Wurde die Morphiumdosis noch weiter vermindert (dieser Fall wurde untersucht, ist aber in der Tabelle und in den Versuchen nicht angegeben), so trat keine Narkose mehr ein.

In Versuch 11 betrug die Urethandosis $^3/_7\ N_u$. Dazu wurde $^1/_{24}$ der minimalnarkotisierenden Morphiummenge gefügt und es trat noch eine Narkose von 23 Minutun ein. Auf der rechten Seite der kleinen Tabelle sind die Versuche angegeben, bei welchen wir die Morphiumdosen ungefähr konstant hielten und mit den Urethandosen heruntergingen. Wir können 0,005 Morphium als $^1/_2\ N_m$ bezeichnen. Allerdings ist das nicht ganz richtig, die Morphiummenge sollte etwas höher sein (0,006125). Wir erhielten mit dieser Menge noch Narkosen, wenn wir $^1/_6$ oder $^1/_7$ der minimalnarkotisierenden Urethanmenge zusetzten. Ging man noch weiter herunter, so trat keine Narkose mehr ein. In Versuch 14 gaben wir $^1/_4\ N_m + {}^2/_7\ N_u$ und erhielten damit noch eine Narkose, die 2 Stunden 13 Minuten dauerte. Ebenso gaben in Versuch $^1/_5\ N_m + {}^2/_7\ N_u$ noch eine Narkose von 1 Stunde 7 Minuten Dauer. Ging man mit den Dosen der beiden Substanzen gleichmässig weiter herunter, so trat keine Narkose mehr ein. Bei einer Besprechung dieser Resultate wollen wir gerade von diesen zwei letzten Versuchen (14 und 15) ausgehen. Wir haben die Dosen der beiden Substanzen ziemlich gleichmässig vermindert und dabei gefunden, dass man auf $^1/_5\ N_m + {}^2/_7\ N_u$ herunter gehen kann und immer noch Narkose bekommt. Bezeichnen wir der Einfachheit halber X als die minimalnarkotisierende Menge des einen und Y als die minimalnarkotisierende Menge des anderen Medikaments, dann können wir sagen, bei einem blossen Additionsergebnis wird $^1/_2\ X + {}^1/_2\ Y$ die minimalnarkotisierende Menge der Kombination darstellen müssen. Sind schon kleinere Mengen genügend, so haben wir Potenzierung und nicht mehr einfache Summation vor uns. Nach den



letzten auf dem pharmakologischen Institut Berns ausgeführten Untersuchungsreihen beträgt die Potenzierung bei gleichmässiger Verminderung beider Substanzen, soweit sich das bestimmen lässt, ziemlich genau das Doppelte des Additionswertes. Hierüber ist namentlich die Arbeit von Ch. Rappoport (7) nachzulesen. Diesen bisherigen Experimenten entsprechen die genannten Zahlen $^1/_5\ N_m + {}^1/_7\ N_u$ ziemlich genau, so genau, als das überhaupt in derartigen Versuchen möglich ist. Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass gerade diese Tatsache sehr für die von Bürgi gegebene Erklärung der Potenzierungswirkung spricht. Bürgi hat angenommen, dass zwei Arzneien aus der gleichen Hauptgruppe immer dann zu Potenzierung führen, wenn sie durch Vermittlung zweier verschiedener Substanzen in die Zellen hinein gelangen. Wenn man dabei die zwei Substanzen als Rezeptoren bezeichnet, so nimmt man im allgemeinen eine chemische Bindung in der Zelle an. Das ist aber für die von Bürgi vertretene Auffassung durchaus nicht notwendig, da auch eine physikalische Lösung bzw. ein Durchtreten eines Giftes durch die Zellmembran durch Vermittlung besonderer chemischer Substanzen der Zelle vor sich gehen muss. Bürgi hatte zuerst gefunden, dass ein und dieselbe Menge der Arznei stärker wirkt, wenn sie in zwei Teildosen kurz nacheinander, als wenn sie auf einmal in den Organismus eingeführt wird. Er erklärte das aus zeitlichen Verhältnissen, d. h. er nahm an, dass bei Verwendung von Teildosen, die natürlich nicht in zu langen Intervallen gegeben werden dürfen, die Zelle mehr Zeit gewinnt, sich mit der betreffenden Arznei zu beladen. Diese Annahme hat er dann benutzt, um die Wirkung der Arzneikombination zu erklären. Nach seinen Untersuchungen darf man nun annehmen, dass die Kombination zweier Arzneien immer dann zu einer Wirkungspotenzierung führt, wenn die zwei Medikamente zu zwei unter sich verschiedenen Untergruppen der gleichen Hauptgruppe gehören. Gehören sie derselben Untergruppe an, so erzielt man durch ihre Kombination nur Additionseffekte. Bürgi nahm nun, gestützt auf die eben erwähnten Beobachtungen der Verstärkung einer Arzneiwirkung durch Verteilung der Dosis an, dass bei Verwendung einer Kombination von zwei Arzneien aus verschiedenen Untergruppen eine Potenzierung zustande kommt, weil infolge der zwei verschiedenen Zellsubstanzen, zu denen sie Affinität haben, zwei verschiedene Reaktionen gleichzeitig in Funktion treten. Wenn diese Auffassung richtig ist, so darf die Potenzierung durchschnittlich nicht mehr als das Doppelte des Additionswertes ausmachen und im allgemeinen haben die auf dem pharmakologischen Institute Berns gemachten Untersuchungen auch immer dieses Resultat ergeben. Nur in den ersten Publikationen, bei welchen der Begriff der minimalnarkotisierenden Dosis noch nicht scharf genug gefasst war, trat das nicht zutage, d. h. wurde die Potenzierung häufig überschätzt.

Meine Untersuchungen haben aber nicht nur diese von Bürgi gefundene Gesetzmässigkeit bestätigt, sondern auch einige Nebenbefunde, die ebenfalls aus den Arbeiten Bürgi's resultieren. So sahen wir wiederum (namentlich Versuche 3, 8—11, Versuch 6), dass man mit der Dosis des einen Medikaments ausserordentlich weit herunter gehen darf.

wenn man die Menge des anderen relativ hoch wählt. Verwendet man z. B. $^4/_7$ N_u, also eine Dose, die zwar unter der minimalnarkotisierenden liegt, aber doch über der halbnarkotisierenden, so erzielt man noch mit der Zugabe von $^1/_{24}$ N_m eine richtige Narkose. Diese Eigentümlichkeit ist bei den Experimenten Bürgi's immer beobachtet worden. Sie zeigt unter anderem, wie ausserordentlich wirksam ganz kleine Arzneimengen sein können, wenn sie der grösseren Menge einer anderen Arznei beigegeben werden. Bürgi ist selber der Meinung, dass für die Auffassung dieser Tatsache die von ihm gegebene Erklärung der Potenzierung durch Kombination nicht ganz ausreichen dürfte. Ich will darauf verzichten, die weiteren von ihm gegebenen Hypothesen, über die die verschiedenen im Literaturverzeichnis angeführten Arbeiten orientieren, hier zu diskutieren.

Meine Resultate lassen sich in folgende Sätze susammenfassen: Der Eintritt und die Dauer einer Narkose lassen sich am Frosch nach der Annahme der Rückenlage beurteilen. Nach dieser Methode ausgeführte Kombinationsversuche mit Urethan und Morphium zeigten entsprechend der von Bürgi gefundenen Regel eine ausgesprochene Potenzierungswirkung bei gleichzeitiger Einfuhr beider Substanzen. Die Wirkung war um so auffallender, wenn die eine der beiden Substanzen wenig, die andere stark vermindert wurde, auch diese Beobachtung steht in Uebereinstimmung mit den von Bürgi und seinen Schülern am Kaninchen erhaltenen Resultaten.

Literaturverzeichnis.

1. E. Bürgi, Die Wirkung von Narkotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 und 2.
2. Derselbe, Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneikombinationen betreffenden Arbeiten. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 8.
3. Derselbe, Untersuchungen über die Wirkung von Arzneigemischen. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 20.
4. Derselbe, Ueber die Wirkung von Arzneigemischen, mit besonderer Berücksichtigung der Diuretika. XXVIII. Kongress. Wiesbaden 1911.
5. H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 4.
6. F. Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 7.
7. Ch. Rappoport, Ueber die Opium-Urethankombination. Ebenda. Bd. 9.



VI.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Skopolamin-Chloralhydratnarkose.

Von

Rosa Lewin aus Petersburg.

Bürgi hat zuerst nachgewiesen, dass das Skopolamin nicht nur das Morphium, sondern auch ein Narkotikum der Fettreihe in seiner Wirkung potenzieren könne. Die von ihm angeregte Arbeit über dieses Thema wurde von Hauckold ausgeführt, und es wurde dabei als Narkotikum das Urethan gewählt. Die Resultate Hauckold's bildeten eine wesentliche Begründung für die bekannte von Bürgi aufgestellte Regel über die Kombinationswirkungen. Da sich aber in der neuesten Zeit eine Reihe von Einwänden gegen die Verallgemeinerung der Bürgi'schen Regel geltend gemacht haben, war es notwendig, weiteres Material herbeizuschaffen. Bürgi hat bekanntlich den Satz aufgestellt, dass gleichsinnig wirkende Arzneien derselben Hauptgruppe sich bei ihrer Kombination in ihrer Wirkung addieren, während bei der Kombination von ungleichsinnig wirkenden Substanzen aus derselben Hauptgruppe Potenzierungswirkungen auftreten können. Dass ein solcher allgemeiner Satz durch verschiedene Momente Einschränkungen erleiden muss, kann nicht wundern und ist von Bürgi selbst wiederholt hervorgehoben worden. Wichtiger ist, ob er im grossen und ganzen zurecht besteht, das heisst, ob er die Grundlinie zu weitern Forschungen auf dem Gebiete der Kombination angibt oder nicht. Ich habe den einen Teil der gestellten Frage durch Untersuchung der Wirkungsstärke einer Kombination von Skopolamin mit Chloralhydrat zu entscheiden gesucht. Ich möchte ausdrücklich betonen, dass wir uns nur mit der Untersuchung der Narkosewirkung dieser Kombination und nicht auch mit derjenigen ihrer Allgemeintoxizität beschäftigt haben. Die allgemeine Toxizität und die narkotische Kraft zweier Substanzen sind durchaus nicht dasselbe. Wenn z. B. A. Gregor annimmt, dass die Wirkungen von Luminal und Hyoscin sich nicht potenzierten, weil sonst schon Todesfälle durch diese Substanzen eingetreten sein müssten, so zieht er einfach einen Fehlschluss, und sein Argument ist um so bedenklicher, als er sich auf klinische Beobachtungen, die von so viel individuellen Momenten abhängig sind, stützt. Eine Substanz kann die narkotische Kraft einer andern verstärken und dabei die ungünstige Wirkung auf die Medulla oblongata vermindern. Bekanntlich war die Einführung der Skopolamin-Morphiumnarkose durch Schneiderlin direkt



auf die Ueberlegung gegründet, dass der narkotische Effekt des Morphiums durch Skopolamin vermehrt, die Toxizität dagegen herabgesetzt werde. Nicht veröffentlichte Versuche von Bürgi haben zu alledem direkt gezeigt, dass man mit grossen Dosen Hyoscin die Giftigkeit des Morphiums, gemessen an der letalen Dosis beträchtlich herabsetzt[1]). Dass Gregor diese Versuche nicht kennen konnte, ist begreiflich, dagegen darf wohl betont werden, dass Bürgi zu wiederholten Malen auf die Verwechslung der Allgemeintoxizität mit der narkotischen Kraft einer Substanz hingewiesen hat, unter anderem mit Bezug auf die Versuche von v. Issekutz, über die Opiumalkaloidkombinationen, die der Autor selber unrichtig gedeutet hat. Vielleicht noch schärfer als von Bürgi wurde dieser Unterschied durch den Schüler Straub's Cäsar betont, der ausdrücklich bemerkt, dass man nur dann von einer Potenzierung reden könne, wenn es sich um das Zusammenfallen von zwei pharmakologisch gleichen Wirkungen handelt. Kombinationen von Opiumalkaloiden haben z. B. häufig eine gesteigerte Toxizität (Bürgi, Wertheimer, Bergien, Straub, Cäsar, v. Issekutz), dagegen durchaus keine gesteigerte narkotische Wirkung (Bürgi, Wertheimer). Ausserdem könnte man natürlich noch bemerken, dass es durchaus nichts beweist, wenn einmal ein Patient an einer übergrossen Giftdosis nicht stirbt, da die individuellen Unterschiede beim Menschen gerade solchen Agentien gegenüber immerhin beträchtliche sind. Eine Potenzierung von Medinal durch Skopolamin ist auf dem Berner pharmakologischen Laboratorium sicher nachgewiesen worden und es ist gar nicht einzusehen, warum sich das dem Medinal resp. Veronal so nahestehende Luminal anders verhalten sollte.

Die Methode, mit der ich gearbeitet habe, ist schon zu wiederholten Malen geschildert worden und bedarf daher keiner genauern Besprechung mehr. Bemerken möchte ich nur noch, um allfällige Missverständnisse zu vermeiden, dass auch ich unter der minimal narkotisierenden Dosis im Gegensatz zu den ersten Mitarbeitern Bürgi's diejenige Menge Narkotikum verstanden habe, die gerade genügt, um eine wirkliche Narkose beim Kaninchen auszulösen. Dass das Skopolamin das Kaninchen nicht narkotisiert, ist verschiedene Male schon erwähnt worden und ich brauche daher nicht auszuführen, warum ich eine minimal narkotisierende Menge für diese Substanz nicht festzustellen suchte. Die Frage der Potenzierung ist daher bei dieser Kombination recht leicht zu entscheiden, sie lässt sich auf die einfachere Frage zurückführen: wird eine an und für sich nicht narkotische Chloralhydratmenge durch gewisse Skopolaminmengen wirksam? Die Versuche geschahen ausnahmslos durch subkutane Injektionen, die sich zur Erreichung eines länger dauernden Narkosezustandes besser eignen, als intravenöse. Meine Resultate waren kurz dargestellt die folgenden:

A. Versuche mit Chloralhydrat.

Die angeführten Dosen verstehen sich immer pro Kilogramm Körpergewicht des Versuchstieres.

---

1) Mittlere und kleine Skopolamindosen wirken anders.



1. Ein 2650 g schweres Kaninchen stirbt 30 Minuten nach der Injektion von 1 g Chloralhydrat (pro kg Körpergewicht) unter den Erscheinungen der allgemeinen Narkose durch Lähmung des Respirationszentrums.

2. Ein 1650 g schweres Kaninchen erhält 0,07 g Chloralhydrat pro kg Körpergewicht. Kurzes Aufregungsstadium. Ataxie nach 20 Minuten, nach 35 Minuten Schmerzempfindung sehr stark herabgesetzt, 45 Minuten nach der Injektion Annahme der Rückenlage, vollständige Schmerzlosigkeit. Narkose die 2 Stunden dauert.

3. 0,6 Chloralhydrat. Benommenheit nach 20 Minuten. Ataxie nach 35 Minuten. Beginn der Narkose nach 45 Minuten. Dauer der Narkose 1 Stunde.

4. 0,5 Chloralhydrat. Aehnliche Erscheinungen. Beginn der Narkose nach 1 Stunde 8 Minuten. Dauer 1 Stunde.

5. 0,4 Chloralhydrat. Beginn der Narkose nach 1 Stunde 10 Minuten. Dauer 1 Stunde.

6. 0,3 Chloralhydrat. Benommenheit. Ataxie. Keine Narkose.

7. Wiederholung von Versuch 6. Gleiches Resultat.

8. 0,2 Chloralhydrat. Aehnliches Resultat wie in Versuch 7. und 6. Nur etwas geringere Erscheinungen.

9. u. 10. bilden eine Repetition von Versuch 5 und zeigen, dass mit 0,4 Chloralhydrat pro kg Körpergewicht immer eine Narkose zu erzielen ist.

Wir können daher diesen Untersuchungen nach die Dosis von 0,4 g Chloralhydrat pro kg Körpergewicht subkutan gegeben als die minimal narkotisierende Menge dieser Substanz für das Kaninchen betrachten. Wir bezeichnen sie nach der hier üblichen Nomenklatur als N_{Cl}.

B. Versuche mit Chloralhydrat und Skopolamin.

1. Reihe: Gleichzeitige subkutane Injektion beider Substanzen.

Wir gingen in dieser ersten Versuchsreihe von einer Dosis von 0,3 Chloralhydrat pro kg Körpergewicht aus, einer Dosis, die an und für sich, wie wir gesehen haben, keine Narkose mehr hervorruft.

11. 0,3 Chloralhydrat + 0,001 Skopolaminium hydrochloricum. Die Benommenheit beginnt nach 10 Minuten, ist in 20 Minuten stärker, nach 55 Minuten tritt eine Narkose ein, die $^1/_2$ Stunde dauert.

12. u. 13. bilden eine Repetition und Bestätigung von Versuch 11.

14. 0,2 Chloralhydrat und 0,0015 Skopolamin. Resultat: Sehr starke Benommenheit. Halbnarkose nach 55 Minuten. Ausserordentlich starke Herabsetzung der Schmerzempfindung, doch trat keine eigentliche Narkose ein.

15. 0,1 Chloralhydrat + 0,002 Skopolamin. Ataxie. Benommenheit. Keine Narkose.

16. 0,2 Chloralhydrat + 0,002 Skopolamin. Benommenheit des Tieres nach 20 Minuten. Narkose nach 40 Minuten. Die Narkose ist ziemlich tief und dauert 2 Stunden.

17. 0,2 Chloralhydrat + 0,003 Skopolamin. Auch hier tritt nach 35 Minuten eine totale Narkose ein, die aber nur 50 Minuten dauert.

18. u. 19. gaben wir das erste Mal zu 0,15, das zweite Mal zu 0,2 Chloralhydrat je 0,1 Skopolamin, also eine ganz besonders hohe Dosis. Die Tiere zeigten sich vorübergehend etwas benommen und ataktisch, aber nur ganz kurze Zeit. Das Hauptsymptom war ein starker Aufregungszustand, der ungefähr 1 Stunde dauerte. Narkose trat nicht ein.

20., 21. u. 22. gaben wir zu 0,15 Chloralhydrat das erste Mal 0,05, das zweite Mal 0,01 und das dritte Mal 0,005 Skopolamin. Das Resultat war: geringgradige



Aufregung, daraufhin leichte Ataxie und Benommenheit. Es trat aber kein Schlafzustand und durchaus keine Narkose ein.

23. 0,2 Chloralhydrat und 0,03 Skopolamin ergaben als Resultat eine ausgesprochene Benommenheit, aber keine Narkose.

24. 0,2 Chloralhydrat und 0,01 Skopolamin. Nach 25 Minuten Ataxie. Nach $1^1/_2$ Stunde vollkommene Narkose, die aber nur etwa 10 Minuten dauerte.

Wenn wir diese Resultate anschauen, so lassen sich folgende Haupttatsachen aus ihnen ableiten:

1. Die minimal narkotisierende Menge von Chloralhydrat beträgt 0,4 g pro kg Körpergewicht.

2. Mit 0,2 und 0,3 g Chloralhydrat kann man bei Zusatz bestimmter Quantitäten Skopolamin gute Narkosen erzielen. Dabei wirken Milligrammdosen bis 0,01 Skopolamin im allgemeinen besser als grössere Mengen. Ganz grosse Mengen heben die Narkose wieder auf und bewirken einen ausgesprochenen Aufregungszustand. Eigentliche Narkosen erhielten wir mit folgenden Kombinationen:

Chloralhydrat +	Skopolamin
0,3	0,001
0,2	0,002
0,2	0,003
0,2	0,01

0,2 Chloralhydrat + 0,1 Skopolamin erzeugten dagegen nichts als einen sehr starken Aufregungszustand. Wir geben am Ende der Arbeit übrigens noch eine tabellarische Uebersicht. Schon diese Versuchsreihen allein zeigen, dass eine Potenzierung der narkotischen Chloralhydratwirkung durch Skopolamin beim Kaninchen tatsächlich zu erzielen ist.

2. Versuchsreihe.

Wir hatten festgestellt, dass man bei gleichzeitiger Einfuhr von 0,2 g Chloralhydrat und 0,01 Skopolamin noch eine Narkose bekommt. Wir wollten nun von dieser Kombination ausgehend nachsehen, ob man eventuell die narkotischen Symptome auch durch Abstände zwischen den Injektionen der beiden Substanzen verändern könne. Durch die Arbeiten von Bürgi und Beinaschewitsch war uns ja bekannt, dass die Intervalle zwischen den Injektionen für die Wirkung nicht gleichgültig sind. Das Nacheinander der Einzelwirkungen bedingt eine Verstärkung des Effektes. Bei der Untersuchung der Wirkungen von Kombination zweier verschiedener Substanzen wurde daher immer darauf geachtet, dass die beiden Einzeleffekte zusammen fallen. In unserer Untersuchungsreihe war das aber nicht genau zu erzielen, weil, wie gesagt, eine narkotische Wirkung des Skopolamins beim Kaninchen nicht bekannt ist. Während wir nun in der ersten Versuchsreihe das Skopolamin und Chloralhydrat immer zusammen gegeben hatten, gaben wir in der zweiten Versuchsreihe Skopolamin einige Zeit vor dem Chloralhydrat.

1. Ein 1500 g schweres Kaninchen erhält 0,01 Skopolamin subkutan und nach $^1/_2$ Stunde 0,2 Chloralhydrat. Reflexe und Schmerzempfindung sind nach $^1/_4$ Stunde aufgehoben, das Tier lässt sich in jede beliebige Lage bringen. Die Narkose dauert 45 Minuten.



2. Gleiche Dosen wie in Versuch 1. Gleiches Intervall. Die Narkose dauert 50 Minuten.

3. 0,01 Skopolamin und nach $^1/_4$ Stunde 0,2 Chloralhydrat. Die Narkose beginnt nach $^1/_4$ Stunde und dauert $1^1/_2$ Stunde.

4. Gleiche Versuchsanordnung wie in Versuch 3. Genau gleiches Resultat.

5. Repetition von Versuch 4. Wiederum gleiches Resultat.

6. 0,01 Skopolamin und nach $^1/_2$ Stunde 0,1 Chloralhydrat. Resultat: Geringe Benommenheit. Ataxie. Keine Narkose.

7. 0,01 Skopolamin und nach $^1/_4$ Stunde 0,1 Chloralhydrat. Die Wirkung war etwas stärker als in Versuch 6, es trat aber auch keine eigentliche Narkose ein.

8. 0.02 Skopolamin und nach $^1/_4$ Stunde 0,1 Chloralhydrat. Starke Benommenheit des Tieres. Keine Narkose.

9. Repetition dieses Versuches. Gleiches Resultat.

Nach diesen Versuchen bewirken 0,01 Skopolamin und 0,2 Chloralhydrat eine Narkose. Geht man mit der Chloralhydratmenge herunter und bleibt bei der gleichen Skopolaminmenge, so erzielt man keine Narkose mehr. Auch dann, wenn man mit der Skopolaminmenge bis auf 0,02 herauf geht, bleibt die Chloralhydratmenge von 0,1 unternarkotisch. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Versuche der zweiten Reihe nicht wesentlich von denen der ersten. Dagegen sieht man, dass 0,01 Skopolamin und 0,2 Chloralhydrat wirksamer sind, wenn man die Substanzen nicht gleichzeitig gibt, sondern das Skopolamin vorher injiziert, und es scheint, dass das Intervall von $^1/_4$ Stunde hierfür geeigneter ist als das Intervall von $^1/_2$ Stunde. Es wird allerdings notwendig sein, diesen Teil meiner Arbeit noch weiter fortzuführen, da die Resultate noch nicht zahlreich genug sind.

Zusammengefasst lauten meine Resultate:

1. Die narkotische Wirkung des Chloralhydrates wird beim Kaninchen durch Skopolamin potenziert.

2. Diese Potenzierung tritt nur dann ein, wenn man relativ geringe Mengen Skopolamin verwendet, bei grösseren Dosen wird die Narkose im Gegenteil aufgehoben und es erfolgt eher ein Zustand der Aufgeregtheit.

3. Die Wirkung ist am stärksten, wenn das Skopolamin $^1/_4$ Stunde vor dem Chloralhydrat verabreicht wird.

1. Versuchsreihe. Gleichzeitige Verabreichung von Skopolamin-Chloralhydrat. Subkutane Injektion beider Substanzen.

Versuche	Skopolamin-mengen	Chloralmengen g	Beginn	Narkose	Dauer
1.	—	1,0	30 Minuten	Narkose	Exitus
2.	—	0,7	45 „	Narkose	2 Std.
3.	—	0,6	45 „	Narkose	1 „
4.	—	0,5	1 Std. 8 Min.	Narkose	1 „
5.	—	0,4	1 „ 10 „	Narkose	1 „
6.	—	0,3	—	Benommen	—
7.	—	0,3	—	Benommen	—
8.	—	0,2	—	Benommen	—
9.	—	0,4	—	Narkose	—
10.	—	0,4	—	Narkose	—
11.	0,001	0,3	55 Minuten	Narkose	$^1/_2$ Std.
12.	0,001	0,3	—	Narkose	—





Versuche	Skopolamin-mengen	Chloralmengen g	Beginn	Narkose	Dauer
13.	0,001	0,3	—	Narkose	—
14.	0,0015	0,2	—	Benommen	—
15.	0,002	0,1	—	Benommen	—
16.	0,002	0,2	40 Minuten	Narkose	2 Std.
17.	0,003	0,2	35 „	Narkose	50 Minuten
18.	0,1	0,15	—	Aufgeregt	—
19.	0,1	0,2	—	Aufgeregt	—
20.	0,05	0,15	—	Benommen	—
21.	0,01	0,15	—	Benommen	—
22.	0,005	0,15	—	Benommen	—
23.	0,03	0,2	—	Benommen	—
24.	0,01	0,2	50 Minuten	Narkose	10 Minuten

2. Versuchsreihe.

Versuche	Skopolamin-mengen	Chloralmengen g	Beginn	Narkose	Dauer
1.	0,01	0,2 nach 1/2 Std.	20 Minuten	Narkose	45 Minuten
2.	0,01	0,2 „ 1/2 „	—	Benommen	—
3.	0,01	0,2 „ 1/4 „	15 Minuten	Narkose	1 Std. 30 Min.
4.	0,01	0,2 „ 1/4 „	15 „	Narkose	1 „ 30 „
5.	0,01	0,2 „ 1/4 „	20 „	Narkose	50 Minuten
6.	0,01	0,1 „ 1/4 „	—	Benommen	—
7.	0,01	0,1 „ 1/2 „	—	Wenig benommen	—
8.	0,02	0,1 „ 1/4 „	—	Benommen	—
9.	0,02	0,1 „ 1/4 „	—	Benommen	—

Literaturverzeichnis.

Beinaschewitsch, F., Ueber die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis. Therapeut. Monatsh. 1910. 24. Jahrg.

Bergien, W., Ueber die Beeinflussung von Atmung u. Zirkulation durch Pantopon. Inaug.-Diss. 1910. — Ueber die Beeinflussung von Atmung u. Zirkulation durch Pantopon. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.

Bürgi, E., Die Wirkung von Narkotika-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 u. 2. — Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912. Bd. 14. H. 1. — Ueber wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klinik. 1912. Nr. 50 u. 51.

Cäsar, H., Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. Bd. 42. S. 316.

Gregor, Adalb., Klinische und experimentelle Grundlagen der Schlafmitteltherapie. Therapeut. Monatsh. 1913. 27. Jahrg. Nr. 8.

Hauckold, E., Ueber die Beeinflussung von Narkoticis durch Skopolamin. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 7.

v. Issekutz, B., Ueber den Synergismus der Opiumalkaloide. Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 145. S. 415. — Ueber den Synergismus der Lokalanästhetika. Ebendas. Bd. 145. S. 448. — Ueber das Gesetz Bürgi's von den Arzneikombinationen. Pflüger's Arch. die ges. Physiol. Bd. 151. S. 456.

Schneiderlin, Eine neue Narkose. Aerztl. Mitt. aus u. für Baden. Mai 1900. — Die Skopolamin-Morphiumnarkose. Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 9.

Straub, W., Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. Bd. 41. S. 419.

Wertheimer, R., Experimentelle Untersuchungen über die Pantoponwirkungen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.



VII.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Kombinationswirkung von Luminal-Natrium und Skopolamin.

Von

Rachel Bermann aus Warschau.

Die Anschauungen Bürgi's über die pharmakologische Wirkung der Arzneigemische dürfte als bekannt angenommen werden. Meine Arbeit sollte in erster Linie die Wirkung einer bis dahin experimentell nicht untersuchten Kombination feststellen, in zweiter Linie neues Material zu der Frage liefern, ob man auf dem Gebiete der Arzneigemische, wie Bürgi es meint, Gesetzmässigkeiten aufstellen kann oder nicht. Das Luminal kann bekanntlich als ein Veronal betrachtet werden, in welchem die eine Aethyl- durch eine Phenylgruppe ersetzt ist. Das Luminal kann eigentlich nicht mehr als ein Narkotikum der Fettreihe bezeichnet werden, da es eine unzweifelhaft aromatische Verbindung darstellt. Es wird nur mit Rücksicht auf seine Entstehung immer noch diesen Substanzen zugerechnet. Bürgi hat schon wiederholt darauf aufmerksam gemacht, dass auch dem Veronal den andern Narkotika der aliphatischen Reihe gegenüber eine besondere Stellung zukommt. Das gilt im verstärkten Maasse für das Luminal, aber wenn das auch der Fall ist, so ist doch klar, dass Luminal und Skopolamin durchaus verschiedenartig wirkende narkotische Substanzen sind, bei deren Kombination nach Bürgi's Anschauungen eine Potenzierung zu erwarten wäre. Bei Verwendung des Veronals zu experimentellen Zwecken war aber immer eine Eigenschaft der Substanz besonders störend. Gibt man nämlich Veronal in Dosen, die genügen, um eine schlafmachende Wirkung zu erzeugen, so dauert der Schlaf meistens stundenlang; gibt man etwas weniger, so tritt er gar nicht ein. Als Veronalpräparat wurde auf dem pharmakologischen Institute Berns gewöhnlich das Medinal verwendet, da es löslich ist und sich infolge seiner relativen Reizlosigkeit subkutan applizieren lässt. Ebenso konnten wir das Luminal-Natrium an Stelle des gewöhnlichen Luminals verwenden, um mit einer leichtlöslichen Substanz arbeiten zu können. Ich lasse hier zunächst meine Resultate folgen:

Versuch 1. Injektion von 0,072 Luminal-Natrium pro Kilogramm Gewicht. Luminal-Natrium in 10proz. Lösung. Tier wird unruhig, schläft nicht. Atmung 42. Puls 180, während des Versuches wenig verändert.



Versuch 2. 0,075 Luminal-Natrium + 0,025 Skopolamin pro Kilogramm Gewicht, beides subkutan. Gewicht des Kaninchens 2300 g. Tier viel ruhiger als im Versuch 1. Atmung 72—78—60. Puls 180. Kein Schlaf.

Versuch 3. 0,075 Luminal-Natrium + 0,05 Skopolamin pro Kilogramm Gewicht. Gewicht des Kaninchens 1900 g. Kein Schlaf. Tier eher unruhiger als das von 2. Atmung steigt bis auf 120 (von 66). Puls zwischen 150 und 180.

Versuch 4. 0,075 Luminal-Natrium + 0,1 Skopolamin. Gewicht des Kaninchens 1950 g. Injektion 8 Uhr 15 Minuten. (Skopolamin in 2proz. Lösung.)

8 Uhr 55 Minuten: Tier sehr unruhig, reagiert heftig auf kleinste äussere Reize. Beim Ziehen der Extremitäten starke Abwehrbewegungen. Der Schnauzhaarreflex äusserst stark: bei leisester Berührung in der Gegend der Augen zuckt der ganze Kopf.

9 Uhr 30 Minuten: ruhiger als vorher. Rutscht mit den Beinen aus, kann das Gleichgewicht nicht ganz bewahren, hält sich aber aufrecht. Kein Schlaf.

10 Uhr 35 Minuten: viel mehr betäubt als vorher. Beim Ziehen der Extremitäten macht es keine so heftigen Abwehrbewegungen. Der Schnauzhaarreflex ist schwächer. Auf Ohrkneifen reagiert es nicht. Fällt auf die Seite um, richtet sich dann wieder auf. Nicht eingeschlafen.

Atmung 36—48—66. Puls 180—228. Das Tier hat sich am nächsten Tage ganz erholt.

Versuch 5. 0,1 Luminal-Natrium pro Kilogramm Gewicht. Halbschlaf 1 Stunde nach Injektion.

Versuch 6. 0,1 Luminal-Natrium + 0,025 Skopolamin pro Kilogramm Gewicht. Halbschlaf stärker als in 5. Atmung und Puls nichts Besonderes.

Versuch 7. 0,1 Luminal-Natrium + 0,03 Skopolamin. Starke Betäubung. Schlaf 1 Stunde 30 Minuten nach der Injektion. Starkes Niesen und Schnupfen. Atmung 48—60—72. Puls 180—216—192. Das Tier starb in der Nacht.

Versuch 8. 0,1 Luminal-Natrium + 0,03 Skopolamin pro Kilogramm Gewicht. (Kontrolle des Versuchs 7.) Verhält sich wie das Tier in Versuch 7. Ging aber nicht ein.

Versuch 9. 0,1 Luminal-Natrium + 0,05 Skopolamin. Nach 45 Minuten Halbschlaf. In diesem Zustand befindet es sich den ganzen Tag. Gegen Abend Halbschlaf etwas tiefer.

Versuch 10. 0,1 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. Verhält sich ruhig. Schläft nicht. Starkes Niesen.

Versuch 11. 0,1 Luminal-Natrium + 0,1 Skopolamin. Sehr starke Erregung. Beim Berühren rutschen die Vorderbeine aus. Beim Ziehen der Extremitäten heftige Reaktion. Schnauzhaarreflex stark ausgesprochen. Starkes Niesen. Das Tier ist schläfrig, schläft jedoch nicht ein.

Versuch 12. 0,1 Luminal-Natrium + 0,15 Skopolamin. Tier sehr unruhig. Sensibilität stark erhöht. Reagiert heftig auf alle äusseren Reize, beim Berühren, beim Ziehen der Extremitäten. Der Schnauzhaarreflex sehr stark ausgesprochen. Beim Berühren in der Gegend des Auges macht es starke Bewegungen mit dem Kopfe. Niesen. Am Ende des Versuches wird es schläfrig.

Versuch 13. 0,15 Luminal-Natrium. Lähmung der hinteren Extremitäten. Eine Stunde lang lag das Kaninchen auf dem Rücken mit den Extremitäten nach oben. Eine Stunde nach der Injektion ist es leicht eingeschlafen. Fortdauerndes Niesen und Schneuzen. Beim Berühren stark unruhig. Erholung nach einer weiteren Stunde. Atmung ging bis auf 24 herunter.



Versuch 14. 0,15 Luminal-Natrium + 0,025 Skopolamin. 40 Minuten nach der Injektion leichter, 1 Stunde nach der Injektion tiefer Schlaf. Atmung zwischen 36 und 42. Puls 180. Erholung.

Versuch 15. 0,15 Luminal-Natrium + 0,03 Skopolamin. 40 Minuten nach der Injektion leichter Schlaf, 2 Stunden nach der Injektion tiefer Schlaf. Fortdauerndes Niesen. Atmung zwischen 48—60. Puls zwischen 180 und 240.

Versuch 16. 0,05 Luminal-Natrium + 0,05 Skopolamin. 12 Minuten nach der Injektion leichter, 27 Minuten nach der Injektion ganz tiefer Schlaf. Stark betäubt, viel stärkere Wirkung als bei Tier 15. Atmung und Puls nichts Besonderes.

Versuch 17. 0,15 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. Starke Betäubung. Legt sich auf den Rücken mit den Extremitäten nach oben. Starkes Niesen und Tränen. Tier sehr empfindlich gegen äussere Reize. Schnauzhaarreflex stark ausgesprochen. Starkes Schnarchen und Schleudern des ganzen Körpers. 30 Minuten nach der Injektion Schlaf. Das Tier ging nach Langsamwerden von Atmung 48—12 und des Pulses 228—240—120—48 ein.

Versuch 18. (Wiederholung des Versuches 17.) 0,15 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. Tier von ungefähr demselben Gewicht. Starke Wirkung. Tier kann das Gleichgewicht nicht inne halten, rutscht mit den vorderen Extremitäten aus. Reagiert wenig auf äussere Reize; beim Ohrkneifen, beim Ziehen der Extremitäten macht es schwache Abwehrbewegungen. Beim Berühren fängt es an zu niesen. Die Augen tränen. Eine Stunde nach der Injektion Schlaf. Vollständige motorische und sensible Lähmung. Tod wie bei Versuch 17.

Versuch 19. 0,15 Luminal-Natrium + 0,1 Skopolamin. Nach 1 Stunde 30 Minuten Halbschlaf. Anfälle von starkem fortdauerndem Niesen. Keine Narkose.

Versuch 20. (Wiederholung von Versuch 19.) 0,15 Luminal-Natrium + 0,1 Skopolamin. Mehr beeinflusst als Tier im Versuch 19. Liegt auf der Seite. Reagiert nicht mehr auf äussere Reize. Der Schnauzhaarreflex sehr stark. 55 Minuten nach der Injektion tiefer Schlaf. Tod unter Langsamerwerden der Atmung und des Pulses.

Versuch 21. 0,15 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. (Zweite Wiederholung des Versuches 17.) 1 Stunde 20 Minuten nach der Injektion tiefer Schlaf resp. Narkose. Eingegangen 6—7 Stunden nach der Injektion.

Versuch 22. 0,2 Luminal-Natrium. Narkose 1 Stunde 15 Minuten nach der Injektion. Zittern am ganzen Körper. Schnarchen. Atmung und Puls nur wenig und vorübergehend beeinflusst.

Versuch 23. 0,2 Luminal-Natrium + 0,025 Skopolamin. Wirkung geringer als im Versuch 22. 2 Stunden nach der Injektion Schlaf. Starkes Niesen und Schnarchen. Zittern am Körper.

Versuch 24. 0,2 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. Sehr starke Wirkung. Beim Berühren kann das Tier das Gleichgewicht nicht behalten, fällt um. Hintere Extremitäten gelähmt. Sehr starke Unruhe. Kaninchen macht fortdauernde Bewegungen mit den vorderen und hinteren Extremitäten, zittert, streckt den ganzen Körper aus. Beim Berühren streckt es den Kopf nach hinten. Ziehen an den hinteren Extremitäten ruft keine Kontraktionen hervor. Beim Ziehen der vorderen Extremitäten reagiert es stark. Schnauzhaarreflex vorhanden. Fortdauerndes Zittern und Krämpfe. Niesen. 10 Minuten nach der Injektion Halbschlaf. Nach 15 Minuten tiefe Narkose. Atmung 30—24, Puls 240—150—164. Tier ging ein.

Versuch 25. (Wiederholung des Versuchs 24.) 0,2 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. 50 Minuten nach der Injektion Halbschlaf. 1 Stunde nach der Injektion ganz tiefer Schlaf. Starke Lähmung. Beim Ziehen der Extremitäten macht das Tier keine Abwehrbewegungen. Starker Schnupfen, Schnarchen, Niesen. Eingegangen ungefähr 6—7 Stunden nach der Injektion.

Versuch 26. 0,2 Luminal-Natrium + 0,1 Skopolamin. Gleich nach der Injektion ist das Tier schläfrig, betäubt. Unempfindlich liegt es auf der Seite, reagiert nicht auf äussere Reize. Schnauzhaarreflex ziemlich stark. Beim Reizen keine Abwehrbewegungen. Eine Stunde nach der Injektion tiefer Schlaf. Starkes Niesen, Tränen, Zittern am ganzen Körper. Röcheln. Erholung.

Versuch 27. (Wiederholung des Versuches 26.) 0,2 Luminal-Natrium + 1,0 Skopolamin. Sehr starke Wirkung. Tier kann sich nicht gerade halten, reagiert schwach auf äussere Reize. Schnauzhaarreflex stark ausgesprochen. 40 Minuten nach der Injektion tiefer Schlaf. Kein Niesen. Tier starb.

Versuch 28. 0,2 Luminal-Natrium + 0,07 Skopolamin. Sehr starke Betäubung. Tier reagiert auf nichts mehr. Eine Stunde nach der Injektion tiefe Narkose. Eingegangen.

Versuch 29. 0,25 Luminal-Natrium. Sehr starke Wirkung. Kann das Gleichgewicht nicht beibehalten. Fällt auf der Seite um. Nach $1^1/_2$ Stunde Schlaf. Sensibilität stark erhöht. Niesen, Schnupfen. Zuckungen des ganzen Körpers. Krämpfe. Am nächsten Tage hat es sich ein wenig erholt. Atmung ging während des Versuches auf 24 herunter. Puls 180—270.

Versuch 30. 0,25 Luminal-Natrium + 0,025 Skopolamin. 45 Minuten nach der Injektion Schlaf. Reagiert nicht auf äussere Reize. Zittern am ganzen Körper. Schnauzhaarreflex erhalten.

Versuch 31. 0,25 Luminal-Natrium + 0,05 Skopolamin. 20 Minuten nach der Injektion tiefer Schlaf. Stärkere Wirkung als in Versuch 30. Tod des Tieres unter den gewöhnlichen Erscheinungen.

Versuch 32. 0,3 Luminal-Natrium. 45 Minuten nach der Injektion Schlaf. Vollständige Lähmung. Krämpfe und Zittern. Tod.

Versuch 1 zeigt uns, dass 0,075 Luminal-Natrium pro Kilogramm Körpergewicht gegeben keine Narkose auslöst. Verband man diese Menge mit 0,025 Skopolamin (dabei ist immer Skopolaminum hydrochl. brom. gemeint), so trat zwar keine Narkose, aber eine beträchtliche Beruhigung des Tieres ein, die in einem starken Kontrast zu der Aufregung stand, unter der das Tier, wenn ihm Luminal allein in dieser Dose gegeben wurde, gelitten hatte.

Im nächsten Versuch gaben wir wieder die gleiche Luminalmenge mit 0,05 Skopolamin. Das Tier schlief wieder nicht ein und war etwas unruhiger als im vorhergehenden Versuche.

Im nachnächsten Versuche gaben wir wieder die gleiche Luminalmenge, aber 0,1 Skopolamin. Hier trat keine richtige Narkose ein, dagegen war das Tier nach starker Unruhe betäubt, fiel auch einmal um und blieb eine Weile liegen.

Aus diesen Versuchen liesse sich zwar schliessen, dass die narkotische Wirkung des Luminals durch die Skopolaminwirkung gesteigert wird, aber doch nicht in sehr beträchtlicher Weise.



Im nächsten Versuch gaben wir 0,1 Luminal verbunden mit 0,025 Skopolamin. Diese Dosen bewirkten wiederum einen etwas besseren Halbschlaf, aber doch keine richtige Narkose. Hingegen schlief das mit 0,1 Luminal und 0,03 Skopolamin behandelte Tier, nachdem es sich zuerst als stark betäubt erwiesen hatte, etwa 1 Stunde 30 Minuten nach der Injektion ein. Es starb aber nachher an den Wirkungen der Gifte.

Das nächste Tier wurde mit den gleichen Mengen behandelt. Verhielt sich gleich, war ziemlich gut narkotisiert, Sensibilität fast aufgehoben. Das Tier erholte sich auch.

Wir gaben nachher einem andern Tier 0,1 Luminal und 0,05 Skopolamin, erzielten aber nur einen Halbschlaf.

Gaben wir zu der gleichen Luminalmenge noch mehr Skopolamin, z. B. 0,07 oder 0,1, so schlief das Tier gar nicht mehr ein. Es erwies sich zwar nach einer vorübergehenden starken Erregung als ziemlich schläfrig, aber von einer Narkose war nicht die Rede, ja nicht einmal von einem Schlaf. Das gleiche erhielten wir, als wir das Skopolamin noch höher steigerten, nämlich mit 0,05 Skopolamin.

Wir gaben nun einem Tier 0,15 Luminal und erzielten damit einen leichten Schlaf, der etwa eine Stunde nach der Injektion eintrat. Dieser Schlafzustand wurde gesteigert, wenn man der gleichen Menge Luminal 0,025 Skopolamin zusetzte, ebenso bei einem Zusatz von 0,03, 0,05 und 0,07 Skopolamin. Bei dieser letzten Kombination starb uns das Tier.

Wir wiederholten die Versuche zum Teil und erhielten ähnliche Resultate. Wenn man nun aber 0,15 Luminal mit 0,1 Skopolamin kombinierte, so wurde der Schlaf eher etwas weniger gut. Auch starben uns die Tiere gewöhnlich im Laufe der Vergiftung.

0,2 Luminal-Natrium für sich allein gegeben erzeugte eine ausgesprochene Narkose, wie wir sie sonst, wenn wir weniger Luminal gewählt hatten, nur mit einem Skopolaminzusatz bekommen konnten.

Wir kombinierten auch 0,2 Luminal mit 0,025 Skopolamin, wobei gewöhnlich vorübergehend starke Unruhe und dann Schlaf eintrat. Auch hier erwies es sich als etwas wirksamer, kleinere Mengen Skopolamin zu verwenden. Die Narkose wurde bei einer Dosis von 0,1 Skopolamin gewöhnlich schlechter. Gaben wir 0,25 Luminal pro Kilogramm Körpergewicht, so erzielten wir ausser einem tiefen Schlafe eher eine Steigerung der Sensibilität. Es traten Krämpfe am ganzen Körper auf, die Tiere erholten sich gewöhnlich wieder, starben dann aber nach einigen Tagen.

Wir wollen die Untersuchungen zunächst nach ihrer prinzipiellen Seite hin betrachten. Es ist wichtig zu wissen, dass das Skopolamin an und für sich ein Kaninchen überhaupt nicht narkotisiert. Wir sahen aber unzweifelhaft Verstärkungen der narkotischen Wirkung von Luminal durch Zusatz von Skopolamin auftreten. Da das Skopolamin an und für sich gar nicht wirksam ist, müssen solche Verstärkungen selbstverständlich als Potenzierungen bezeichnet werden. Unsere Untersuchungen haben daher eine neue Stütze für die Auffassungen von Bürgi geliefert, denn Luminal und Skopolamin gehören entschieden verschiedenen pharmakologischen Gruppen an, bei deren Kombination nach der Bürgi'schen Regel eine Potenzierung der Wirkung zu erwarten ist. Andererseits



sahen wir, dass verhältnismässig kleine Mengen Skopolamin mindestens ebenso gut gewirkt hatten wie grosse, ja hier und da sogar etwas stärker. Ich glaube, dass man diese Eigentümlichkeit relativ leicht verstehen kann. Man braucht nur daran zu denken, dass das Skopolamin stark erregende Wirkungen auf verschiedene Zentren hat. Diese Erregung verwischt dann allmählich den narkotischen Effekt. Die Untersuchungen waren deshalb besonders schwierig, weil die Luminalwirkung erst nach sehr langer Zeit auftritt und dann verhältnismässig sehr lange dauert (7 Stunden und mehr), ferner weil bei dem Luminal wie bei dem Veronal die narkotische und die tödliche Dosis sehr nahe beieinander liegen. Das ist auch der Grund, warum unsere Resultate kein so scharfes Bild ergeben haben, wie etwa die mit vielen andern Narkotikakombinationen erzielten Ergebnisse. Dennoch dürfte der Hauptbefund als feststehend betrachtet werden. Die Beobachtungen von Puls und Respiration, die gleichzeitig vorgenommen worden sind, brauchen hier nicht näher besprochen zu werden. Es zeigte sich, dass tödliche Dosen Luminal gewöhnlich die Atmungsfrequenz stark herabsetzten, ebenso nach vorübergehender Steigerung die Pulsfrequenz. Skopolamin wirkte im allgemeinen der durch Luminal hervorgerufenen Herabminderung der Atmungsfunktion entgegen.

Zusammengefasst lauten meine Resultate:

Wenn man das Luminal, also den Monophenyl-Monoäthyl-Malonylharnstoff mit Skopolamin kombiniert bei Kaninchen anwendet, so erhält man narkotische Werte, die über den Additionsergebnissen der beiden Einzelwirkungen stehen.



VIII.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Die Wirkungen von Pantopon und morphinfreiem Pantopon in Kombination mit Urethan.

Von

Stefan Bojarski aus Warschau.

Das Pantopon besteht bekanntlich aus den salzsauren Salzen sämtlicher im Opium vorhandenen Alkaloide. Seine Wirkung entspricht nach den Untersuchungen von Bürgi, Zeelen, Wertheimer, Bergien und andern der algebraischen Summe aller Einzelwirkungen der in ihm enthaltenen Substanzen. In einer Dosis von 0,02 g gegeben, narkotisiert es ungefähr wie 0,01 Morphinum hydrochl. Die geringere Wirkung, die es im Vergleich zum Morphium auf das Atmungszentrum ausübt (Löwi, Wertheimer, Bergien), beruht auf den Eigenschaften der sogenannten Nebenalkaloide, die im Pantopon in den gleichen Verhältniszahlen wie im Opium vorkommen. Ausser dem Pantopon hat die Firma Hoffmann-La Roche auch noch ein sogenanntes morphinfreies Pantopon hergestellt, das zum Teil unter dem Namen „Opon" bekannt geworden ist. Seine Wirkung am Tierkörper zu studieren, war von besonderem Interesse. Man konnte so die besonderen Eigenschaften der Summe aller Nebenalkaloide erkennen. Klinisch hat über den gleichen Gegenstand hauptsächlich Winternitz gearbeitet. Seine Publikation ist erschienen, nachdem unsere Versuche schon lange abgeschlossen waren. Wir wollten zunächst die toxischen Dosen des morphinfreien Pantopons am Kaninchen ermitteln, die Wirkungen der Substanz beobachten und hierauf das gleiche Mittel in Kombination mit einem anderen Narkotikum untersuchen. Ausserdem wollten wir auch das Pantopon selbst mit Urethan kombiniert untersuchen, da die Wirkung dieser Kombination bis dahin noch nicht festgestellt worden war. Rappoport hatte allerdings die pharmakologische Wirkung der Opium-Urethankombination schon untersucht. Es war aber von Interesse zu sehen, ob sich das Pantopon auch in dieser Hinsicht wie das Opium verhalten werde. Ausserdem waren die Versuche Rappoport's mit der Opiumtinktur angestellt worden, wobei der Alkoholgehalt derselben störend wirken konnte.

Versuche mit morphinfreiem Pantopon subkutan allein.

1., 2., 3. Es wurden Dosen von 0,01, 0,02 und 0,03 pro kg Körpergewicht subkutan gegeben. Ausser der mässigen Steigerung der Reflexerregbarkeit war nicht mehr zu beobachten. Das Resultat war so gut wie negativ.



4. Ein 1550 g schweres Kaninchen erhält subkutan 0,05 g von morphinfreiem Pantopon pro kg Körpergewicht. Die Steigerung der Reflexerregbarkeit war etwas deutlicher als in den vorigen Versuchen, aber auch sehr geringgradig. Sonst nichts Besonderes. Atmung nicht beeinflusst.

5. Ein 1600 g schweres Kaninchen erhält subkutan 0,25 g von morphinfreiem Pantopon pro kg Körpergewicht. Injektion um 3 Uhr 30 Min. Nach 20 Minuten zeigt das Tier Benommenheit und Mattigkeit, bewegt sich nicht spontan. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Es tritt leichtes Zittern am ganzen Körper auf. Atmung 55. 3 Uhr 55 Min.: ein leichter Krampf. Anfall von etwa $^1/_2$ Minute Dauer. Atmung 45. 4 Uhr 55 Minuten: Streckkrämpfe. 4 Uhr 25 Minuten: die Krämpfe dauern fort. Exitus um 4 Uhr 35 Minuten.

6. Einem 1800 g schweren Kaninchen wird 0,15 g von morphinfreiem Pantopon pro kg Körpergewicht subkutan injiziert. Aehnliche Erscheinungen wie im Versuch 5. 2 Stunden nach der Injektion Exitus unter Krämpfen.

7. Ein 1950 g schweres Kaninchen erhält subkutan 0,1 g von morphinfreiem Pantopon pro kg Körpergewicht. Injektion um 4 Uhr 40 Min. 5 Uhr: das Tier ist aufgeregt. Atmung 140! Zuckungen durch den Körper wiederholen sich alle paar Sekunden. 5 Uhr 40 Min.: das Kaninchen zeigt sich andauernd erregt. Atmung 120. Ab und zu treten leichte Zuckungen auf. 6 Uhr ist das Tier noch benommen. Von da an allmähliche Erholung.

8. (Kontrollversuch). Einem 1920 g schweren Kaninchen wird 0,1 von morphinfreiem Pantopon pro kg Körpergewicht subkutan injiziert. Die Aufregungserscheinungen, das Zittern usw. waren viel stärker als im vorigen Versuch. Eine Stunde nach der Injektion, um 3 Uhr: Streckkrämpfe. Atmung 75 (vorher 145). 3 Uhr 10 Min.: das Tier nimmt Bauchlage ein, hat sich schon etwas erholt. 3 Uhr 25 Min. wieder ein Krampfanfall von paar Minuten Dauer. Exitus erfolgt nicht. Die Erscheinungen gehen allmählich zurück.

Die ersten 8 Versuche dienten nur zu unserer ersten Orientierung. Wir konstatierten, dass morphinfreies Pantopon etwa in der Dosis von 0,15 pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen tödlich wirkt. 0,1 g verursachte ebenfalls sehr schwere Erscheinungen, die Tiere waren sehr erregt, hatten zum Teil starke Streckkrämpfe, starben aber nicht. Die Atmung wurde im allgemeinen durch diese Dosis ziemlich stark herabgesetzt, während sie bei kleineren Mengen scheinbar unbeeinflusst blieb. Um die Frage einer eventuellen Atmungsveränderung durch kleinere Mengen morphinfreien Pantopons beantworten zu können, reichen die angeführten Experimente nicht aus. Versuch 5 und 8 zeigen, dass grosse Dosen dieser Substanz unter Umständen genügen, um die Atmungsfrequenz auf mehr als die Hälfte des Normalen herabzusetzen. In Versuch 5, wo wir eine sehr hohe Dose 0,25 pro Kilogramm Körpergewicht gaben, bemerkte man eine ausgesprochene Benommenheit des Tieres. Eine eigentliche Narkose dagegen wurde niemals beobachtet. Bei kleineren Dosen sah man nur Erregungen. Die tödlichen Dosen des morphinfreien Pantopons für Kaninchen sind jedenfalls bedeutend niedriger als die des Pantopons. Pantopon tötet etwa in einer Menge von 0,22 pro Kilogramm Körpergewicht. Daraus folgt, dass das Morphium zweifellos die allgemeine Toxizität der Substanz beträchtlich erniedrigt. Wir können hier auf die Versuche von Wertheimer hinweisen, ausserdem auf die Publikation von v. Issekutz, nach denen eine Potenzierung der



Toxizität bei Kombination verschiedener Opiumalkaloide zustande kommt. Ausdrücklich bemerken möchten wir hingegen, dass sich diese Angaben nur auf die allgemeine Toxizität beziehen und dass eine Verstärkung der narkotischen Wirkung durch Kombination der gleichen Alkaloide vorderhand nicht nachgewiesen worden ist (siehe u. a. Bürgi, Med. Klinik 1912).

Unsere Versuche sagen nicht, dass die Toxizität des Morphiums durch Hinzufügen der anderen Opiumalkaloide gesteigert wird, sie beweisen nur, dass die Toxizität der sogenannten Restalkaloide im Opium durch Hinzufügen von Morphium vermindert wird. Das ist nicht etwa ein doppelter Ausdruck für dieselbe Sache. Unsere Experimente zeigen direkt nur das eine: das Morphium hat eine geringere Allgemeintoxizität als die Restalkaloide.

Versuche mit morphinfreiem Pantopon subkutan und Urethan subkutan.

9. Ein 1800 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr zuerst 0,01 g von morphinfreiem Pantopon subkutan und 2 Uhr 15 Minuten 0,25 g Urethan subkutan — pro kg Körpergewicht. Atmung 80. 2 Uhr 45 Min. scheint das Tier aufgeregt, schrickt bei nahen Geräuschen zusammen, Reflexerregbarkeit ein wenig gesteigert. Atmung 64. 3 Uhr: Atmung 55. Sonst nichts Besonderes.

10. Ein 2000 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 50 Min. 0,01 g morphinfreies Pantopon subkutan, und 3 Uhr 5 Min. 0,35 g Urethan subkutan pro kg Körpergewicht. Aehnliche Erscheinungen wie im vorigen Versuch. Steigerung der Reflexerregbarkeit, Aufregungssymptome geringeren Grades. Die Atmung geht allmählich (bis 4 Uhr 15 Min.) von 70 auf 50 pro Minute zurück.

11. Ein 1550 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 0,02 g morphinfreies Pantopon und 2 Uhr 15 Min. 0,5 Urethan, beides subkutan, pro kg Körpergewicht. 2 Uhr 30 Min.: Atmung 85, unregelmässig. Benommenheit, Trägheit der Bewegungen. 2 Uhr 55 Min.: Atmung 80, unregelmässig. Die Empfindlichkeit auf äussere Reize abgestumpft. Zucken der Nase und Unterlippen. 3 Uhr 30 Min.: Das Kaninchen sitzt ruhig im Käfig. Atmung 50. Schlaf tritt nicht ein.

12. Ein 1350 g schweres Kaninchen erhält um 9 Uhr 0,03 g morphinfreies Pantopon. 9 Uhr 15 Min. 0,7 g Urethan pro kg Körpergewicht. 9 Uhr 30 Min.: Atmung 65, unregelmässig. Das Kaninchen zeigt Benommenheit und Mattigkeit, bewegt sich aber auf Reize. 9 Uhr 45 Min.: Das Tier sitzt stark benommen im Käfig. Schmerzempfindung sehr herabgesetzt. Atmung 48. 10 Uhr: Seitenlage, Atmung 38, regelmässig. Schmerzempfindung nahezu erloschen. 10 Uhr 10 Min.: es ist Narkose eingetreten. Das Tier nimmt passiv beliebige Körperstellungen ein, bleibt in der Rückenlage bewegungslos liegen. Zittern der Extremitäten. Schmerzempfindung nicht mehr vorhanden. Atmung 32. Die Narkose dauert 2 Stunden.

13. Ein 2050 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 0,03 g morphinfreies Pantopon und 2 Uhr 15 Min. 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht. Nach 1 Stunde verfällt das Kaninchen in Schlaf unter gleichen Erscheinungen wie im vorigen Versuch. Atmung 26 (vorher 55). Schmerzempfindung sehr stark herabgesetzt. 4 Uhr 30 Min.: Seitenlage. Das Kaninchen schläft weiter, man kann es aber durch tiefe Nadelstiche aufwecken. Narkose tritt nicht ein. Das Kaninchen erholt sich mehr und mehr.

14. Ein 2250 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 20 Min. 0,2 g morphinfreies Pantopon und 16 Min. später 0,7 g Urethan, beides subkutan und pro kg Körpergewicht. 2 Uhr 50 Min. scheint das Tier etwas benommen, bewegt sich nicht spontan, wohl aber auf Reize. Atmung 80. 3 Uhr 30 Min. ist das Tier noch benommen. Schmerzempfindung herabgesetzt. Atmung 55. Schlaf tritt nicht ein. Von da an erholt sich das Tier.



15. Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält um 3 Uhr 0,05 g von morphinfreiem Pantopon. 3 Uhr 15 Min. 0,25 g Urethan pro kg Körpergewicht. 3 Uhr 25 Min.: Das Kaninchen ist unruhig. Zittern durch den Körper. Reflexe gesteigert, Atmung 130. 3 Uhr 40 Min.: Das Kaninchen zeigt leichte Benommenheit, die Empfindlichkeit gegen Reize etwas abgestumpft, Atmung 80. Das Tier sitzt ruhig im Käfig. Sonst nichts Besonderes, Schlaf tritt nicht ein.

16. Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 30 Min. 0,07 g morphinfreies Pantopon und 15 Min. später 0,35 g Urethan, beides subkutan pro kg Körpergewicht. Es waren ebenso wie in Versuch 15 nur geringgradige narkotische Erscheinungen zu beobachten. Nur die anfängliche Aufregung war weniger stark.

17. Ein 1450 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 20 Min. 0,07 g morphinfreies Pantopon und 2 Uhr 35 Min. 0,5 g Urethan. 2 Uhr 55 Min.: Das Kaninchen äussert Erregung. Atmung 130. 3 Uhr 20 Min.: Benommenheit, Trägheit der Bewegungen. Atmung 95. 3 Uhr 45 Min.: Das Tier sitzt benommen im Käfig, macht Abwehrbewegungen, lässt sich nicht auf die Seite legen. Atmung 38. Reflexe vorhanden. 4 Uhr 20 Min.: Zustand gleich. Es ist weder Narkose noch Schlaf eingetreten.

Für eine richtige Beurteilung dieser Versuche müssen wir zunächst bemerken, dass nach früheren Untersuchungen die minimal narkotisierende Dosis des Urethans 0,9—1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht beträgt, wenn die Substanz subkutan gegeben wird, was in unseren Versuchen immer der Fall war. Wir haben daher 0,5 g pro Kilogramm Körpergewicht als die halbe minimal narkotisierende Dosis betrachtet. Jedenfalls kann man mit dieser Menge keine Narkose auslösen. Morphinfreies Pantopon wirkt, wie wir aus den früheren Versuchen gesehen haben, an und für sich durchaus nicht narkotisch. Selbst bei hohen, ja letalen Dosen bemerkt man nichts von narkotischen Symptomen als etwas Benommenheit. In Versuch 13 gaben wir 0,5 Urethan mit 0,03 g morphinfreiem Pantopon. In allen Versuchen wurde das Urethan $^1/_4$ Stunde nach den anderen Mitteln gegeben, da es ungefähr um so viel rascher zu wirken pflegt. In diesen Versuchen trat zwar keine eigentliche Narkose, wohl aber ein tiefer Schlaf ein. In Versuch 11 gaben wir die gleiche Urethandosis mit 0,02 g morphinfreiem Pantopon, erhielten aber dabei zwar eine starke Benommenheit, aber keinen Schlaf. In Versuch 17 gaben wir wiederum die gleiche Urethandosis mit 0,07 morphinfreiem Pantopon. Hier war wiederum nur eine starke Benommenheit zu bemerken. In allen Fällen wurde die Atmungsfrequenz stark herabgesetzt. Eine eigentliche Narkose erhielten wir nur in Versuch 12, wo wir 0,7 Urethan mit 0,3 morphinfreiem Pantopon kombinierten. Aus allen Versuchen aber geht hervor, dass das morphinfreie Pantopon die narkotische Urethanwirkung beträchtlich zu steigern vermag. Ebenso setzt diese Kombination ganz entschieden die Atmungsfrequenz stärker herab, als jede der Substanzen es für sich allein vermag. Weitere Schlüsse möchten wir aus diesen Versuchen vorderhand nicht ziehen, werden dann aber später noch einmal auf sie zu sprechen kommen.

Versuche mit Pantopon subkutan und Urethan subkutan.

18. Ein 2450 g schweres Kaninchen erhält um 9 Uhr 0,01 g Pantopon und 9 Uhr 15 Min. 0,25 g Urethan pro kg Körpergewicht. 9 Uhr 30 Min.: Atmung 42. Reflexe normal, das Tier bewegt sich, ist munter. 9 Uhr 50 Min.: Benommenheit,



Reflexe herabgesetzt, Atmung 32. 10 Uhr 20 Min.: Das Tier sitzt benommen im Käfig, lässt sich nicht auf die Seite legen. Schmerzempfindung herabgesetzt, Atmung 24. 10 Uhr 50 Min.: ebenso. Es tritt Erholung ein.

19. Ein 2450 g schweres Kanincheu erhält um 2 Uhr 55 Min. 0,01 g Pantopon. 3 Uhr 10 Min. 0,35 g Urethan. 3 Uhr 35 Min. noch keine Wirkung bemerkbar. Atmung 60. 3 Uhr 50 Min.: Benommenheit, Reflexerregbarkeit ein wenig herabgesetzt. Atmung 32. 4 Uhr 5 Min.: die narkotischen Erscheinungen steigern sich. Das Kaninchen nimmt passiv Seitenlage an und bleibt so liegen. Schmerzempfindung stark herabgesetzt. Atmung 24. 4 Uhr 30 Min.: derselbe Zustand. Das Tier bleibt in Seitenlage liegen. Es tritt jedoch weder Schlaf noch Narkose ein. 5 Uhr: Bauchlage. Das Tier ist immer noch sehr matt, erholt sich aber von da an allmählich.

20. Ein 1900 g schweres Kaninchen erhält um 3 Uhr 0,01 g Pantopon und 3 Uhr 15 Min. 0,5 g Urethan. 3 Uhr 30 Min.: Benommenheit, Trägheit der Bewegungen. Atmung 45. Schmerzempfindung herabgesetzt. 3 Uhr 40 Min.: Seitenlage, Schmerzempfindung nahezu erloschen. Atmung 24. 4 Uhr: es ist Schlaf eingetreten. Das Kaninchen erwacht auf tiefe Nadelstiche, verfällt aber bald wieder in Schlaf. 4 Uhr 50 Min. erwacht das Kaninchen spontan, nimmt Bauchlage ein, ist aber immer noch sehr matt. Von da an erholt sich das Tier allmählich, ist am andern Morgen ganz normal.

21. (Kontrollversuch). Ein 2200 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 35 Min. 0,01 g Pantopon subkutan und 2 Uhr 50 Min. 0,5 Urethan pro kg Körpergewicht. Die narkotischen Erscheinungen waren schon nach 20 Min. da, es trat aber keine eigentliche Narkose ein. Atmungsfrequenz und Sensibilität waren viel weniger herabgesetzt als im vorigen Versuch.

22. Ein 1320 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 20 Min. 0,02 g Pantopon. 1 Uhr 35 Min. 0,25 g Urethan. 2 Uhr 45 Min.: Atmung 36. Das Kaninchen bewegt sich auf Reize sehr träge. 2 Uhr 55 Min.: Atmung 22. Sensibilität herabgesetzt. 4 Uhr: Derselbe Zustand. Das Kaninchen sitzt benommen im Käfig, reagiert aber auf Reize. Atmung 18. Schlaf tritt nicht ein. In einigen Stunden erholt sich das Tier vollständig.

23. Ein 2150 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 40 Min. 0,02 Pantopon und 2 Uhr 55 Min. 0,35 g Urethan pro kg Körpergewicht. 3 Uhr 10 Min.: Benommenheit, Trägheit der Bewegungen, Reflexe herabgesetzt. 3 Uhr 35 Min.: Atmung 32. Das Kaninchen lässt sich auf die Seite legen, nimmt aber bald wieder Bauchlage ein. 4 Uhr 10 Min.: es ist Schlaf eingetreten. Schmerzempfindung ist sehr herabgesetzt. 5 Uhr: Erwachen auf tiefe Nadelstiche. Bauchlage. Das Kaninchen ist noch sehr benommen, erholt sich aber von da an mehr und mehr.

24. Ein 1850 g schweres Kaninchen erhält um 9 Uhr 0,02 g Pantopon und 9 Uhr 15 Min. 0,5 g Urethan. 9 Uhr 30 Min.: Atmung 48. Benommenheit, Reflexerregbarkeit nur wenig herabgesetzt. 9 Uhr 45 Min.: die narkotischen Erscheinungen nehmen zu. Atmung 38. Das Tier nimmt passiv Seitenlage an und bleibt so liegen. 10 Uhr 15 Min.: Narkose. Das Tier verharrt in ihm beigebrachter Rückenlage. Schmerzempfindung erloschen. Atmung 28. Die Narkose dauerte 4 Stunden.

25. Ein 1950 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 55 Min. 0,05 g Pantopon subkutan und 3 Uhr 10 Min. 0,2 Urethan pro kg Körpergewicht. Es ist weder Narkose noch Schlaf eingetreten. Reflexerregbarkeit war herabgesetzt. Atmungsfrequenz ist bis 4 Uhr 30 Min. von 65 auf 20 gesunken.

26. Ein 2000 g schweres Kaninchen erhält um 2 Uhr 30 Min. 0,075 g Pantopon und 2 Uhr 45 Min. 0,2 Urethan. Das Resultat wie im vorigen Versuch: weder Narkose noch Schlaf. Das Tier zeigte schwere Benommenheit, starke Abstumpfung gegen äussere Reize. Atmungsfrequenz ging bis 4 Uhr 30 Min. auf 20 zurück.



27. Ein 1550 g schweres Kaninchen erhält um 4 Uhr 20 Min. 0,05 g Pantopon und 4 Uhr 35 Min. 0,35 g Urethan pro kg Körpergewicht. 4 Uhr 55 Min.: Benommenheit. Atmung 50. 5 Uhr 20 Min.: Atmung 38. Sensibilität herabgesetzt. Das Kaninchen sitzt benommen im Käfig, lässt sich auf die Seite legen. 5 Uhr 55 Min.: Schlaf. Atmung 28. Schmerzempfindung stark herabgesetzt. Das Tier wird von Zeit zu Zeit wach, um wieder in leichten Schlaf zu verfallen. 6 Uhr 30 Min.: Atmung 30, regelmässig. Es tritt allmählich Erholung ein.

Bei diesen Versuchen erhielten wir mit 0,02 Pantopon plus 0,5 Urethan Narkose. Stieg man mit der Pantopondosis und ging man gleichzeitig mit der Urethandosis herunter, so trat keine Narkose mehr ein. Dagegen kann man aus den Versuchen leicht ersehen, dass man mit noch kleineren Pantopon- und Urethanmengen wenigstens Schlafzustände mit starker Verminderung der Schmerzempfindung erhalten konnte. Wir möchten auch hier nicht verfehlen, mitzuteilen, dass man beim Kaninchen mit Pantopon allein niemals eine richtige Narkose bekommen kann. Man sieht also zum mindesten, dass das Pantopon imstande ist, kleine, an und für sich ungenügende Mengen Urethan zu eigentlich narkotischen zu machen. Die Frage, ob es sich hier um eine Potenzierung des Effektes handelt oder nicht, lässt sich nicht scharf beantworten, da, wie gesagt, eine minimalnarkotisierende Menge für Pantopon nicht gefunden werden kann. Immerhin scheint die Potenzierung wahrscheinlich. Man vergleiche hier u. a. auch Versuch 19, bei welchem mit 0,01 Pantopon und 0,35 Urethan ein Zustand hervorgerufen wurde, der jedenfalls von der eigentlichen Narkose, so wie wir sie verstehen, nicht mehr weit entfernt war. Ein ähnliches Resultat ergab übrigens auch Versuch 21 mit je 0,01 Pantopon und 0,5 Urethan. Die grossen Pantopondosen haben offenbar eine aufregende Wirkung für das Tier. Vergleiche hierzu Versuche 25, 26 und 27. Die eigentlich narkotische Kraft wird wohl, wenn das Kaninchen als Versuchstier gewählt wird, durch das Urethan und nicht durch das Pantopon vertreten. Das Pantopon steigert nur die Wirkungen des Urethans. Meine Versuche haben wieder einmal gezeigt, dass man mit Hilfe der Kombinationsmethode die mehr oder weniger verborgene narkotische Kraft einer Substanz manifest machen kann. Aehnliches beobachteten wir schon bei den Versuchen mit antipyretischen Medikamenten. Von besonderem Interesse sind hierzu die Kombinationsversuche mit morphinfreiem Pantopon. Wenn man nämlich die einzelnen Alkaloide dieser Pantoponfraktion am Kaninchen auf ihren narkotischen Effekt untersucht, so findet man ihn im allgemeinen gleich Null. Eine eigentliche Ausnahme macht nur das Papaverin. Dennoch ist auch das morphinfreie Pantopon imstande, die narkotische Urethanwirkung zu steigern. Meine Arbeit bildet bloss bis zu einem gewissen Grade eine Ergänzung der Experimente von Ch. Rappoport. Die Betreffende hatte Opium mit Urethan kombiniert. Aus ihren Schlussfolgerungen hebe ich nur folgenden Satz heraus: „Für das Opium beweist dieses Verhalten, dass nicht nur das Morphium, sondern auch die anderen narkotischen Bestandteile der Droge mit einem Narkotikum der Fettreihe zusammen gegeben im Sinne des Bürgi'schen Gesetzes zu einer unge-



wöhnlichen Vermehrung der narkotischen Kraft führen.“ Meine Arbeit hat diesen Schluss, soweit das mit den von uns verwendeten Substanzen möglich war, bestätigt.

Literaturverzeichnis.

Bergien, W., Ueber die Beeinflussung von Atmung und Zirkulation durch Pantopon. Inaug.-Diss. 1910. — Ueber die Beeinflussung von Atmung und Zirkulation durch Pantopon. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.

Bürgi, E., Die Wirkung von Narkotika-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 u. 2. — Ueber wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Medizin. Klinik. 1912. Nr. 50 u. 51 u. a.

v. Issekutz, Ueber den Synergismus der Opiumalkaloide. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 415.

Löwy, A., Ueber die Wirkung des Pantopons auf das Atemzentrum. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.

Rappoport, Ch., Ueber die Opium-Urethankombination. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1911. Bd. 9.

Wertheimer, R., Experimentelle Untersuchungen über Pantoponwirkungen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.

Winternitz, H., Morphinfreies Pantopon und die Wirkung der Nebenalkaloide des Opiums beim Menschen. Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 16.

Zeelen, V., Ueber die Wirkung kombinierter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1911. Bd. 8.



IX.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Die intravenöse Narkose mit Arzneigemischen.

(1. Mitteilung.)

Von

Frl. **Elisabeth Bredenfeld** aus Alexandershof.

Bei den Arbeiten von Bürgi und seinen Schülern über die pharmakologische Bedeutung der Arzneigemische ist gewöhnlich nur die Wirkung von zwei gleichzeitig gegebenen Substanzen untersucht worden. Erst Russi und Herscowitz haben dann mit Kombinationen von drei narkotischen Arzneien gearbeitet. Bekanntlich kann man durch Kombination die Wirksamkeit, die den einzelnen Substanzen des Gemisches inne wohnt, unter gewissen Bedingungen steigern. Nach Bürgi erhält man eine Potenzierung nur dann, wenn man zwei Medikamente von nicht ganz gleichartiger Wirkung verwendet. Es ist hier nicht der Ort, diese vielbesprochene Regel eingehend zu diskutieren. Sicher steht jedenfalls, dass eine Potenzierung der Wirkung nicht eintritt, wenn die zwei Substanzen der genau gleichen Gruppe angehören. Es hatte nun einiges Interesse, nachzuprüfen, ob eine eventuelle Potenzierung, die bei der Verwendung von zwei Substanzen aufgetreten ist, durch Hinzufügung eines dritten Medikamentes noch weiter gesteigert werden könne. Nach den schon angegebenen Untersuchungen von Russi und Herscowitz ist das bis zu einem gewissen Grade möglich. Diese Untersuchungen haben aber nicht nur theoretisches Interesse. Es war denkbar, durch Verwendung dreigliediger und noch komplizierterer Kombinationen vielleicht auch dem Ziel einer unschädlichen intravenösen Narkose beim Menschen näher zu kommen.

In der neuesten Zeit sind auf dem Gebiete der intravenösen Narkose namentlich die Arbeiten von Burkhard erwähnenswert. Er liess zuerst Tieren, dann Menschen ein abgemessenes Quantum Aether, den er in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst hatte, in die Venen fliessen und erzielte damit relativ gute Erfolge. Immerhin hatte diese Art von Narkose, die seitdem noch von verschiedener Seite nachgeprüft worden ist, eine grosse Zahl von Nachteilen. Sie führt u. a. zur Zerstörung und Auflösung von roten Blutkörperchen und sie ist wie jede intravenöse Narkose nicht so individuell zu dosieren und nicht so leicht zu unterbrechen wie eine Narkose per inhalationem. Diese zwei Nachteile werden der intravenösen Narkose immer anhaften und es ist daher ganz begreiflich, dass Aerzte, die auf dem Gebiete der Narkose über eine ausgedehnte Er-



fahrung verfügen, wie z. B. Dumont, sich prinzipiell gegen die Art von Narkotisierung aussprechen. Es ist nun aber denkbar, dass man mit der Kombinationsmethode dem Ziele, die intravenöse Narkose, die neben ihren geschilderten Nachteilen auch grosse Vorzüge besitzt, ungefährlich zu gestalten, doch bedeutend näher kommen wird. Ja es ist sogar die Hoffnung, dieses Ziel zu erreichen, gestattet. Wir müssen uns einmal vergegenwärtigen, was man von der pharmakologischen Wirkung solcher Gemische weiss. Nach Bürgi's Anschauungen wäre anzunehmen, dass sich nicht nur die günstigen, sondern auch die ungünstigen Wirkungen verstärken können. Will man daher mit Geschick kombinieren, so muss man Substanzen wählen, die sich in ihren sogenannten giftigen Wirkungen, das heisst also in den unerwünschten Nebenwirkungen voneinander prinzipiell unterscheiden. Auf diese Verhältnisse hat schon Ehrlich aufmerksam gemacht, als er für die Behandlung der Trypanosomeninfektion die Verwendung von Gemischen mit verschiedener Organotropie empfohlen hat. Die Narkotika haben nun im allgemeinen zwei ganz besonders gefürchtete Nebenwirkungen, eine auf das Herz und eine auf die Medulla oblongata. Im allgemeinen ist die erstere gefährlicher als die zweite. Die Narkotika können nach der Verschiedenartigkeit ihrer Wirkung in die folgenden Gruppen eingeteilt werden.

1. Narkotika der Fettreihe.

Charakteristikum: Allgemein lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem mit Einschluss des Rückenmarks. Mässig starke Wirkung auf das Atmungszentrum, starke Wirkung auf das Herz.

2. Narkotika der Opiumgruppe.

Charakteristikum: Lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem mit Ausschluss des Rückenmarks. Wirkung auf das Atmungszentrum verschieden. Bei der Morphiumgruppe sehr stark lähmend. Bei der Codeingruppe erregend oder schwach lähmend. Keine Wirkung auf das Herz.

3. Gruppe der Tropeine, unter denen namentlich das Skopolamin als Narkotikum verwendet wird.

Charakteristikum: Lähmende Wirkung namentlich auf die motorischen Zentren. Erregende, dann lähmende Wirkung auf die Medulla. Keine wesentliche Herzwirkung.

4. Brom.

Charakteristikum: Vorwiegende Beeinflussung der Psyche des Menschen. Allgemein narkotische Wirkungen unsicher. Medulla und Herz wenig beeinflusst.

5. Cannabis indica.

Charakteristikum: Stark erregende, dann lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem. Genauere Charakteristik in wenigen Worten nicht zu geben. Schädliche Wirkung mehr auf die Medulla als das Herz. Im allgemeinen wird die Cannabis indica beim Menschen als gefahrlos angesehen. Es ist trotz ihres ausserordentlich weit verbreiteten Gebrauches kein sicher auf ihre Wirkung zurückzuführender Todesfall bekannt.

Ich habe nun Glieder von 4 der genannten 5 Gruppen kombiniert. Die Bromgruppe kam nicht zur Verwendung, weil sie in ihrer Wirkung etwas zu unsicher schien. Wie aus der kurzen Charakteristik ersichtlich ist, haben die Medikamente der genannten Gruppe alle eine Wirkung auf die Medulla oblongata. Nach dieser Richtung hin ist also durch Kombination keine besonders günstige Gestaltung der Narkose zu erwarten. Immerhin kann man sagen, dass die Cannabis indica auf die Medulla oblongata recht wenig einwirkt, ebenso gewisse Glieder der Opiumreihe. Wir konnten also hoffen, dass die Wirkung auf die Medulla oblongata wenigstens mit der Verstärkung der narkotischen Kraft nicht gleichen Schritt halten werde. Dass man immerhin auch nach dieser Richtung hin vorsichtig sein muss, geht schon aus den verschiedenen Todesfällen, die bei der Skopolamin-Morphiumnarkose eingetreten sind, hervor[1]). Man kann freilich sagen, dass es sich meistens um eine unvorsichtige Verwendung zu hoher Dosen gehandelt hat. Wenn man einerseits hoffen konnte, die schlimme Beeinflussung des Atmungszentrums durch diese Kombination zu mildern, so konnte man andererseits erwarten, die Lähmung des Herzens direkt unmöglich zu machen. Natürlich müsste über diese aus den bisherigen Erfahrungen geschlossenen Meinungen schliesslich der Versuch entscheiden.

Meine Untersuchungen bedeuten eigentlich nur einen ersten Anfang zur Erledigung der gestellten Fragen. Es ist natürlich möglich, die intravenöse Kombinationsmethode auch auf andere Weise zu versuchen, als ich das getan habe, und es werden dergleichen variierte Untersuchungen gegenwärtig auf dem pharmakologischen Institute Berns fortgesetzt. Einen grossen Vorteil vor den bisherigen Methoden der intravenösen Narkose hat die Kombinationsmethode jedenfalls. Selbst wenn man Aether zur intravenösen Injektion verwenden würde, könnte man doch die Menge desselben durch gleichzeitige Verwendung anderer Narkotika erheblich vermindern. Ich benutzte zu meinen Versuchen Urethan, Morphium, Skopolamin und Cannabis indica. Um möglichst einfache Verhältnisse zu haben, stellte ich mir die folgende Lösung her:

> Morphinum hydrochl.
> Skopolamin hydrochl. ana 1,0
> Tinctura Cannabis indicae q. s. ad 100,0.

1 ccm dieser Lösung enthält also 0,01 Morphium, 0,01 Skopolamin und 0,98 Tinctura Cannabis indicae. Schon Russi hatte sich, um 3 Glieder kombinieren zu können, dieses einfachen Hilfsmittels bedient. Allerdings hat er Skopolamin nicht angewendet, sondern nur Morphium in Tinctura Cannabis indicae aufgelöst. Ich bekam auf diese Weise eigentlich 2 Narkotika an Stelle der 4, da man das Gemisch als eine Einheit betrachten konnte. Da mein Ziel in letzter Linie ein praktisches war, habe ich nicht von Anfang an, wie das sonst auf dem pharmakologischen Institute Berns Sitte ist, für jede der zu mischenden Substanzen die minimal narkotisierende Menge bestimmt. Man darf auch nicht ver-

1) Siehe hier u. a.



gessen, dass, wie zuerst Hammerschmidt genauer nachgewiesen hat, die Verstärkung der narkotischen Wirkung bei intravenöser Applikation schwerer nachzuweisen ist, als bei irgend einer anderen Anwendungsform und dass man hauptsächlich auf die Dauer der Narkose und weniger auf die minimal narkotisierenden Mengen abzustellen hat. Die Gründe hierfür sind in seiner Arbeit des Genaueren angeführt. Hauptsächlich fällt in Betracht, dass die minimal narkotisierenden Mengen bei intravenöser Applikation nur eine ausserordentlich kurzdauernde Narkose hervorrufen, und das die Effekte der zwei verwendeten Substanzen deshalb aneinander vorbeigehen können. Hammerschmidt hat daher bessere Resultate bekommen, wenn er relativ grosse Mengen wählte, die eine langdauernde Narkose hervorriefen, und dann als Vergleichsmoment hauptsächlich die Dauer der Wirkung berücksichtigte. Mir kam es nun in erster Linie einfach darauf an, zu sehen, wie weit man mit den von mir verwendeten Narkosegemischen herunter gehen konnte, ohne dass der Effekt ausblieb. Allerdings haben sich nachträglich dann noch einige Nachprüfungen als notwendig erwiesen. Ausgegangen bin ich von relativ hohen Mengen. Die Resultate, die ich erhielt, waren die folgenden:

1. Versuchsreihe.

Gleichbleibende Menge von 1,0 Gemisch mit absteigenden Urethandosen.

1. 2 Uhr 35 Minuten erhält ein 1500 g schweres Kaninchen 0,5 Urethan + 1,0 des genannten Gemisches pro Kilogramm Körpergewicht, gleichzeitig in die Ohrvenen injiziert. Sofort nach der Injektion tiefe Narkose. Atmung flach, unregelmässig, aussetzend. Um 3 Uhr allgemeines Zittern. Wiederbeginnende Empfindlichkeit gegen Nadelstiche. 4 Uhr 25 Minuten dreht sich das Tier, das vorher auf der Seite gelegen hat, auf den Bauch und bleibt in dieser Lage. Eine Erholung trat 6 Uhr 30 Minuten ein.

2. 0,2 Urethan + 1,0 Gemisch. Injektion 10 Uhr 30 Minuten. Sofortige tiefe Narkose. Atmung 22. Schmerzempfindung und Reflexe aufgehoben. Das Tier richtet sich 12 Uhr 40 Minuten auf, ist noch stark benommen. Reagiert nicht auf Nadelstiche. Ein halbnarkotischer Zustand dauert dann noch etwa 2 Stunden an.

3. Injektion 10 Uhr 40 Minuten. 0,125 Urethan + 1,0 Gemisch pro Kilo. Erscheinungen wie in Versuch 2. Tiefe Narkose bis 12 Uhr 10 Minuten. Halbe Narkose dauert noch bis 2 Uhr 30 Minuten.

4. 0,06 Urethan + 1,0 Gemisch pro Kilogramm Körpergewicht. Hier dauert die tiefe Narkose 1 Stunde 15 Minuten, die halbe Narkose 1 Stunde 30 Minuten.

Wie sich leicht sehen lässt, sind wir bei dieser ersten Versuchsreihe von einer immer gleichbleibenden Menge von 1,0 des Gemisches ausgegangen und haben die Urethanmenge bis auf 0,06 vermindert. Wir hätten ganz gut noch weiter herunter gehen können, wollten nun aber nachsehen, wie stark denn wohl dieses Gramm Gemisch an und für sich wirken würde. Wir sahen uns also genötigt, nachträglich doch noch die sogenannte minimal narkotisierende Menge für das Gemisch festzustellen. Ueber die Bedeutung der Urethanmenge werden wir später einiges mitteilen und lassen nun vorläufig die Versuche folgen, die mit ausschliesslicher Verwendung des Gemisches vorgenommen worden sind.

6*



2. Versuchsreihe.

Versuche mit 1proz. Morphin-Skopolaminlösung in Tinctura Cannabis indicae.

5. 1230 g schweres Kaninchen erhält 9 Uhr 55 Minuten 1,0 dieses Gemisches pro Kilogramm Körpergewicht in die Ohrvene. Sofortige tiefe Narkose. Atmung 42. Schmerzempfindung aufgehoben. 10 Uhr 5 Minuten richtet sich das Tier auf und macht spontane Bewegungen, lässt sich aber nach weiteren 35 Minuten wieder auf die Seite legen und bleibt in dieser Lage 20 Minuten liegen. Um 11 Uhr bemerkt man noch, dass die hinteren Extremitäten stark paretisch sind. Die Halbnarkose dauert bis 11 Uhr 30 Minuten.

6. 0,5 des Gemisches bei einem anderen Tiere. Ich möchte hier gleich bemerken, dass, wie in allen auf dem pharmakologischen Institute Berns vorgenommenen Versuche, für jeden Versuch ein frisches Tier verwendet wurde. Tiefe Narkose tritt nicht ein. Das Tier zeigt allgemeine Schwäche und Benommenheit. Parese der hinteren Extremitäten. Atmung 45. Reflexe abgeschwächt. Nach 20 Minuten vollständige Erholung.

7. 0,25 des Gemisches pro Kilogramm Körpergewicht. Keine Erscheinungen.

Aus diesen 3 Versuchen geht hervor, dass man nach den gegenwärtig auf dem pharmakologischen Institute Berns vertretenen Anschauungen 1,0 des Gemisches für die minimal narkotisierende Menge ansehen kann. Wie schon vielfach auseinandergesetzt, sprechen wir erst von einer Narkose, wenn die Erscheinungen ausgesprochene sind und verstehen daher unter einer minimal narkotisierenden Menge nicht eine Arzneiquantität, die geringe narkotische Erscheinungen auslöst, sondern eine, die eine wirkliche Narkose hervorruft. Natürlich könnte man nun sagen, dass die minimal narkotisierende Menge des Gemisches vielleicht nicht 1,0 beträgt, sondern eine Menge, die zwischen 0,5 und 1,0 liegt. Es war aber für den Zweck meiner Arbeit nicht notwendig, in der Ermittlung dieser Menge noch weiter zu gehen. Es genügte für mich, in den späteren Versuchen bei Verwendung von Kombinationen nicht über 0,5 des Gemisches hinauszugehen. Trotzdem die Menge des Gemisches in den Versuchen 1—4 zu hoch gewählt war, sehen wir doch schon aus diesen Experimenten die deutliche Potenzierung, die durch die Hinzufügung von geringen Urethanquantitäten zustande kommt. Späteren eigenen Untersuchungen nach, die weiter unten angeführt werden sollen, erhielten wir mit 0,5 Urethan eine tiefe Narkose von 20 Minuten Dauer. Verwendete man aber diese Mengen mit 1,0 Gemisch, so erhielt man Narkosen, die bedeutend länger dauerten als einer einfachen Addition entsprochen hätte. 1,0 Gemisch machte eine Narkose von 10 Minuten. 0,5 Urethan eine von 20 Minuten. Aber selbst wenn man wie in Versuch 4. 1,0 Gemisch mit 0,06 Urethan kombinierte, so erhielt man noch eine Narkose, die 1 Stunde und 15 Minuten dauerte, wozu dann noch die $1^1/_2$ Stunde währende Halbnarkose kam. Ueber die Frage, in wie weit sich die einzelnen Substanzen des Gemisches gegenseitig bei intravenöser Injektion potenzieren, wollen wir uns in dieser Arbeit nicht auslassen. Ich will nur das bemerken: Mit Skopolamin allein bekommt man intravenös gar keine, mit Morphium eine sehr schlechte Narkose. Die Tinctura Cannabis indicae allein lässt sich zur intravenösen Narkose beim Kaninchen, aus Gründen, die anderswo genauer angegeben sind, nicht verwenden. Mit Morphium



erhielt Hammerschmidt, wenn er 0,01 anwendete, eine Narkose, die er auf 1 Stunde und 5 Minuten bis 1 Stunde 30 Minuten berechnete. Aber Hammerschmidt gibt selbst an, dass das eine sogenannte engste Grenze darstellt, und er z. B. mit 0,009 Morphium überhaupt keine Narkose mehr erhielt, sondern nur noch einen leichten Schlaf. Wir müssen bemerken, dass eben Hammerschmidt im Gegensatz zu den späteren Autoren, die auf dem pharmakologischen Laboratorium Berns gearbeitet haben, auch noch die allergeringfügigsten Erscheinungen als Narkose angesprochen hat. Es kommt ja schliesslich bei dergleichen Arbeiten nicht so sehr darauf an, was man als Narkose bezeichnet, als vielmehr darauf, dass man immer den gleichen Zustand als Narkose annimmt. Jedenfalls geht aus diesen Betrachtungen zur Genüge hervor, dass die Substanzen in dem Gemisch sich wirklich potenzierten. Denn wir erhielten mit 1,0 eine 10 Minuten lang dauernde sehr tiefe und eine 1 Stunde 25 Minuten dauernde oberflächliche Narkose (Halbnarkose). Genauer möchte ich aber, wie gesagt, auf diese Frage nicht eintreten, da dieselbe in weiteren Arbeiten besonders ins Auge gefasst werden soll.

Da wir von der Narkose einen anderen Begriff hatten wie Hammerschmidt, mussten wir nun auch die Urethanwirkung gesondert untersuchen. Hammerschmidt hatte eine Dosis von 0,1 Urethan noch wirksam gefunden, ja sogar unter Umständen noch eine von 0,08.

In Versuch 13 gaben wir 0,5 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht für sich allein bei einem Kaninchen von 2139 g Gewicht. Die Injektion fand um 9 Uhr 35 Minuten statt. Es trat sofort tiefe Narkose ein. Schmerzempfindung aufgehoben. Atmung 65. 9 Uhr 55 Minuten springt das Tier bei Berührung auf, nimmt dann sitzende Stellung ein und bleibt noch $1^1/_2$ Stunde stark benommen.

Versuch 14. 0,25 Urethan. Sofortige tiefe Narkose. Schmerzempfindung und Reflexe aufgehoben. Atmung 120. Die Narkose dauert 8 Minuten. Die Halbnarkose 1 Stunde.

Versuch 15. 0,125 Urethan bleiben ohne Wirkung.

Wir können also 0,25 Urethan als die minimal narkotisierende Dosis bei intravenöser Injektion betrachten.

4. Versuchsreihe.

Gleichmässige Verminderung beider Kombinationsglieder.

8. 1500 g schweres Kaninchen erhält 2 Uhr 55 Minuten 0,5 Urethan + 0,5 Gemisch. Sofortige tiefe Narkose. Atmung 35. Schmerzempfindung aufgehoben. 5 Uhr 5 Minuten richtet sich das Tier auf. Schüttelfrost. Es lässt sich dann aber wieder zeitweise auf die Seite legen. Die Atmungsfrequenz steigt auf 65. Das Tier erholt sich nach einer weiteren Stunde vollständig.

9. 0,25 Urethan + 0,25 Gemisch. Narkose dauert 20 Minuten. Atmung 50. Halbnarkose dauert noch 1 Stunde lang.

10. 0,125 Urethan + 0,125 Gemisch. Eine eigentliche Narkose dauert nur 3 Minuten lang. Die allgemeine Schwäche mit Parese der hinteren Extremitäten und die Benommenheit dauern eine weitere Stunde. Die Atmung bleibt immer um 60 herum.

11. 0,06 Urethan + 0,06 Gemisch machen keine deutlichen Erscheinungen.

12. 0,09 Urethan + 0,09 Gemisch machen eine tiefe Narkose von 20 Minuten Dauer und eine Halbnarkose, die etwa noch 50 Minuten anhält.



Wie in der ersten Versuchsreihe sehen wir auch hier, dass die Abnahme der Narkosedauer mit den Dosen im allgemeinen parallel geht, dass aber doch Ausnahmen vorkommen, die wahrscheinlich mit der individuellen oder momentanen Disposition des Tieres in Zusammenhang stehen. Jedenfalls geht auch aus dieser Versuchsreihe, wenn auf die Dauer der Narkose geachtet wird, die Potenzierungswirkung deutlich hervor. 0,5 Gemisch für sich allein gegeben, machen nur eine halbe Narkose von 20 Minuten, 0,5 Urethan eine Narkose von 20 Minuten und eine Halbnarkose von 1 Stunde 30 Minuten. Bei der Mischung der beiden Substanzen erhielten wir eine tiefe Narkose von 2 Stunden 10 Minuten Dauer, der dann noch eine 1stündige Halbnarkose folgte. Wir sind also durch diese Kombination ganz deutlich über den Additionswert der Einzelwirkungen gelangt. 0,25 Gemisch wirkten überhaupt nicht, 0,25 Urethan 8 Minuten lang. Die Kombination dieser zwei Mengen ergab eine tiefe Narkose von 20 Minuten Dauer usw.

5. Versuchsreihe.

Gleichbleibende Menge von 0,5 Gemisch, Urethan in absteigenden Dosen.

16. 0,25 Urethan + 0,5 Gemisch. Injektion 2 Uhr 30 Minuten. Sofortige tiefe Narkose. Schmerzempfindung und Reflexe aufgehoben. Atmung 17. Dauer dieses Zustandes 1 Stunde 15 Minuten. Dauer der nachfolgenden Betäubung 3 Stunden.

17. 0,125 Urethan + 0,5 Gemisch. Tiefe Narkose dauert 40 Minuten. Atmung 25. Halbnarkose 2 Stunden 20 Minuten.

18. 0,06 Urethan + 0,5 Gemisch. Tiefe Narkose 10 Minuten. Atmung 60. Nachfolgendes Zittern. Benommenheit dauert noch etwa 40 Minuten.

In Versuch 19, bei welchem 0,5 Gemisch + 0,03 Urethan gegeben wurden, sowie in

Versuch 20, bei welchem 0,5 Gemisch + 0,02 Urethan verabreicht wurden, trat sofort eine circa 15 Minuten dauernde tiefe Narkose ein, die von keiner Halbnarkose gefolgt war.

In Versuch 21, bei welchem das Tier 0,5 Gemisch + 0,01 Urethan bekam, trat nur eine leichte Benommenheit ein, die wir im Gegensatz zu Hammerschmidt weder als Narkose noch als Halbnarkose ansprechen.

Auch aus diesen Versuchen sieht man wiederum, dass die potenzierende Wirkung am deutlichsten aus der Dauer der Narkose ersehen werden kann. Nähere Angaben erscheinen unnötig.

6. Versuchsreihe.

0,25 Gemisch mit Urethan in absteigenden Mengen.

22. 0,25 Gemisch + 0,125 Urethan. Sofortige tiefe Narkose (Atmung 80). Dauer 1 Stunde 5 Minuten. Halbnarkose dauert 1 Stunde.

23. 0,25 Gemisch + 0,06 Urethan. Tiefe Narkose 35 Minuten. Atmung 43. Halbnarkose 30 Minuten.

24. 0,25 Gemisch + 0,03 Urethan. Tiefe Narkose von 5 Minuten. Keine Halbnarkose.

7. Versuchsreihe.

0,25 Urethan mit absteigenden Mengen Gemisch.

Versuch 25, ist ein Kontrollversuch zu Versuch 9 und hat genau die gleichen Resultate ergeben. (Tiefe Narkose 20 Minuten. Halbnarkose 1 Stunde.)

26. 0,25 Urethan + 0,125 Gemisch. Sofortige tiefe Narkose. Dauer 13 Minuten. Atmung 50. Definitive Erholung in einer weiteren Stunde.

27. 0,25 Urethan + 0,06 Gemisch. Tiefe Narkose 6 Minuten. Halbnarkose 1 Stunde.

28. 0,25 Urethan + 0,03 Gemisch. Tiefe Narkose 10 Minuten. Halbnarkose 30 Minuten.

Ich habe diese Versuche auch tabellarisch zusammengestellt, damit man die hauptsächlichsten Ergebnisse in einer klaren Uebersicht beieinander hat.

Wir haben die letzten drei Versuchsreihen noch nicht speziell besprochen. Im Grossen und Ganzen bestätigen sie aber auch nur das schon erwähnte und gleichzeitig auch das, was in den früheren Arbeiten des pharmakologischen Instituts Berns über die Kombinationswirkungen gesagt worden ist. Wir haben uns ja im Laufe der Arbeit genötigt gesehen, wiederum zu der Versuchsanordnung zurückzukehren, die von Bürgi auf dem Gebiete der Arzneigemische eingeführt worden ist. Wir haben von jeder der zwei Substanzen (das Gemisch betrachten wir vorläufig als eine Substanz) die minimal-narkotisierende Menge festgestellt, freilich nur ungefähr, weil wir für unsere Untersuchungen eine so sehr genaue Bestimmung nicht nötig haben. Sie betrug für das Gemisch 1,0 und für das Urethan. 0,25. Wenn wir nach der von Bürgi eingeführten Nomenklatur die erste Menge als N_G, die zweite als N_U bezeichnen, so müsste bei einem gewöhnlichen Additionsergebnis $^1/_2\, N_U + {}^1/_2\, N_G = N$ sein, also der minimal-narkotisierenden Menge der Kombination entsprechen, Nun fanden wir aber in Versuch 10, dass $^1/_2\, N_U + {}^1/_8\, N_G$ auch schon, freilich sehr wenig narkotisierend wirken, und in Versuch 12 erhielten wir sogar noch mit kleineren Mengen Narkosen. Wenn wir von einer gleichbleibenden Menge von $^1/_2\, N_G$ (Versuche 16—21) ausgegangen sind, so wurde diese Menge noch durch $0{,}02 = {}^1/_{22}\, N_U$ narkotisch. Ebenso ergab die Kombination $^1/_4\, G_G + {}^1/_8\, N_U$ noch eine geringe Narkose. Noch deutlicher werden die Resultate, wenn man die Dauer der Narkosen in Berücksichtigung zieht. 1,0 Gemisch erzeugten eine Narkose von 10 Minuten Dauer und eine Halbnarkose von 1 Stunde 25 Minuten Dauer, 0,25 Urethan eine Narkose von 8 Minuten und eine Halbnarkose von 1 Stunde. Gab man diese beiden Mengen zusammen (Versuch 2), so erzeugten sie eine Narkose von 2 Stunden 20 Minuten und eine Halbnarkose von 2 stündiger Dauer. Ueberall, wenn man die in der Tabelle zusammengestellten Ergebnisse durchgeht, wird man diese ausgesprochenen Potenzierungen in der vermehrten Dauer der Narkose beobachten können. Am wenigsten auffällig sind sie in der letzten Versuchsreihe. In dieser Reihe fällt namentlich Versuch 25 auf, dessen relativ schlechtes Ergebnis wahrscheinlich doch auf besondere individuelle Momente zurückzuführen ist. Wir haben schon im Anfang auseinandergesetzt, dass hie und da ein Fall aus der Reihe fällt; das Gesamtergebnis ist aber ein durchaus unzweideutiges. Es weicht auch kein einziger Fall so sehr von den andern ab, dass er die gesetzmässig eintretende Potenzierung nicht erkennen liesse. Man kann nur sagen, dass



sie hier und da etwas stärker, hier und da etwas schwächer ausgeprägt ist, je nach der individuellen Empfindlichkeit der verwendeten Tiere. Ich will hier nur noch einige wenige Stellen hervorheben, insbesondere Fälle, bei denen relativ grosse Mengen verwendet worden sind. So erzeugten 0,06 U ($^1/_4$ N_U) + 1,0 G (1 N_G) eine Narkose von 1 Stunde 15 Minuten, und eine Halbnarkose von 1 Stunde 30 Minuten. Vergleicht man das mit der Narkosedauer, die durch die minimal-narkotisierende Mengen der einzelnen Substanzen erzielt worden sind, so sieht man, dass eine geradezu enorme Potenzierung zustandegekommen ist. Man vergleiche hiermit auch Versuch 8, bei welchem 0,5 U + 0,5 G eine Narkose von 2 Stunden und 10 Minuten und eine Halbnarkose von 1 Stunde hervorgerufen haben, ferner Versuch 10 (0,25 + 0,5 G, Narkose 1 Stunde 15 Minuten, Halbnarkose 3 Stunden) und Versuch 22 (0,125 U + 0,25 G, Narkose 1 Stunde 5 Minuten, Halbnarkose 1 Stunde). Es kann jedenfalls nach meinen Versuchen als sicher gelten, dass man die Kombinationsmethode für die intravenöse Injektion zweckmässig verwerten kann. Relativ kleine Mengen haben, wenn sie richtig kombiniert worden sind, langedauernde tiefe Narkosen hervorgerufen. Will man z. B. mit Urethan allein tiefe, 1 Stunde lang dauernde Narkose erzeugen, so braucht man Mengen, die weit über den von uns verwendeten liegen. Man muss 1 g pro Kilogramm Körpergewicht geben und mehr. Dasselbe lässt sich von dem von uns verwendeten Gemisch sagen. Wir sind aus Gründen, die anderswo schon publiziert worden sind, nicht über eine Menge von 1 g von diesem Gemisch heraufgegangen, und dieses eine Gramm hat nur eine 10 Minuten lang dauernde tiefe Narkose hervorgerufen. Der eine Zweck unserer Arbeit ist damit erreicht. Wir haben gezeigt, dass wir mit der Kombinationsmethode die Menge der zu verwendenden Substanzen ausserordentlich stark vermindern können. Wir haben bei der Besprechung der einzelnen Versuche die Beeinflussung der Atmung immer bis zu einem gewissen Grade erwähnt. Es war zu erwarten, dass die Substanzen das Respirationszentrum beeinträchtigen werden, und das war denn auch immer dann, wenn tiefe Narkose eintrat, der Fall. Niemals aber sahen wir eine bedrohliche Beeinflussung. Die Tiere erholten sich, ohne dass jemals vorübergehend Stillstand der Atmung oder gar Erstickungserscheinungen aufgetreten waren. Natürlich haben diese Versuche noch keine Lösung der im Anfang dieser Arbeit gestellten Fragen gebracht. Sie sollen ja auch nur einen Anfang für eine ganze Reihe von Untersuchungen auf diesem Gebiete darstellen. Sie bedeuten aber auch einen vielversprechenden Anfang, und zeigen, dass man ganz sicher berechtigt ist, die Kombinationsmethode schon jetzt für die intravenöse Narkose am Menschen anzuwenden, allerdings nicht gerade die von uns gebrachten Substanzen. Die Frage, welche Medikamente zu wählen seien, kann noch nicht vollständig beantwortet werden. Es ist auch sehr wohl möglich, dass sich das von mir verwendete Gemisch selbst für das Kaninchen in seiner Wirkung verbessern lässt. Neue Untersuchungen auf dem pharmakologischen Institute Berns zeigen z. B., dass es zweckmässiger ist, geringere Mengen Skopolamin zu verwenden und z. B. ein Gemisch herzustellen, dass eine 1 proz. Morphium- und

eine 1 prom. Skopolaminlösung in Tinctura Cannabis indicae[1]) darstellt. Ganz selbstverständlich ist, dass die angegebene Menge natürlich vollständig umgerechnet werden müsste. Das Kaninchen ist weder für Cannabis indica noch für Skopolamin besonders empfindlich. Um ein Kaninchen mit Morphium richtig zu narkotisieren, bedarf es einer Menge von mindestens 0,025 pro Kilogramm Körpergewicht und auch sie ist häufig noch ungenügend und die Narkose verläuft gewöhnlich unruhig. Die Tinctura Cannabis indicae narkotisiert ein Kaninchen etwa in Dosen von 6 g pro Kilogramm Körpergewicht subkutan gegeben. Intravenös ist sie für sich allein nicht anwendbar, weil sie die Tiere in Dosen von etwa 2,0 pro Kilogramm Körpergewicht sofort tötet. Mit dem Skopolamin kann man, selbst wenn man sehr hohe Dosen gibt, nur geringe Andeutungen eines beginnenden Narkosezustandes auslösen. Wenn man damit die Empfindlichkeit des Menschen vergleicht, und bedenkt, dass 0,01 g Morphium subkutan gegeben im allgemeinen einen richtigen Schlafzustand hervorruft, dass 10 mg Skopolamin unter Umständen schon zu stark wirken, und dass 30 Tropfen Cannabis indicae-Tinktur per os gegeben Rauschzustände mit nachfolgendem Schlaf bedingen, so kann man sich ein ungefähres Bild von der Verschiedenheit der Empfindlichkeit machen. Nach dieser Richtung hin aber haben uns die ausgedehnten Erfahrungen der Kliniker doch schon recht viel Aufklärung gebracht. Wir wissen z. B., welche Mengen Skopolamin und Morphium oder Skopolamin und Pantopon im allgemeinen für die Einleitung einer Narkose gefahrlos genommen werden dürfen. Gibt man noch ein drittes Mittel, die Cannabis indicae dazu, so sind die Dosen entsprechend geringer zu wählen, oder es bedarf dann eben einer viel kleineren Menge von dem nachher noch zu verabreichenden Narkotikum der Fettreihe.

Die von mir begonnenen Versuche werden nun in erster Linie so fortgesetzt, dass an Stelle des von mir verwendeten Urethans Chloroform oder Aether tritt, der intravenös verabreicht wird. Die anderen Substanzen werden dann teils ebenfalls intravenös, teils subkutan appliziert. Es ist freilich zu bemerken, dass Aether und Chloroform auf die roten Blutkörperchen immer schädlicher wirken werden als Urethan oder ein analoges Narkotikum der Fettreihe. Unsere Versuche haben ausserdem die andern von Bürgi aufgestellten Regeln auf dem Gebiete der Arzneikombination bestätigt. Ohne im übrigen auf diese schon vielbesprochenen Verhältnisse genauer eintreten zu wollen, will ich nur die zwei hauptsächlichsten Momente hervorheben. Auch meine Versuche sprechen für die Wirkungspotenzierung durch Vereinigung von mehreren Substanzen, die zu verschiedenen Untergruppen der gleichen Hauptgruppe gehören. Ausserdem sieht man auch aus meinen Versuchen wieder die Eigentümlichkeit, dass kleinste Mengen der einen Substanz sehr wirksam werden können, wenn sie einer relativ grossen Menge einer anderen Substanz zugeführt werden. Hierüber verweise ich auf die in der letzten Zeit erschienenen zusammenfassenden Publikationen Bürgi's über dieses Thema.

1) Ueber die Cannabis indicae siehe u. a. Gisel.



Im Auszug lauten meine Resultate:

Wenn man eine 1 proz. Morphium-Skopolamin-Lösung in Tinctura Cannabis indicae und eine 10 proz. Urethanlösung zu intravenösen Injektionen kombiniert, so kann man infolge der eintretenden Wirkungspotenzierungen mit ausserordentlich kleinen Mengen der einzelnen Substanzen langdauernde tiefe Narkosen hervorrufen. Meine Ergebnisse ermutigen zu einer Wiederaufnahme der intravenösen Narkose am Menschen mit Hülfe der Kombinationsmethode.

Literaturverzeichnis.

1. Burkhardt, Ueber Chloroform. und Äthernarkose durch intravenöse Injektion. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 61. S. 323.
2. Bürgi, Die Wiruung von Narkotikakombination. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 u. 2.
3. Derselbe, Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Arzneikombination betreffenden Arbeiten. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Januar 1910. Bd. 7.
4. Derselbe, Untersuchung über die Wirkung von Arzneigemischen. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 20.
5. Derselbe, Ueber die pharmakologische Bedeutung von Arzneikombinationen. Zeitschr. f. Balneologie. Bd. 3. Nr. 14.
6. Derselbe, Ueber die Wirkung von Arzneigemischen mit besonderer Berücksichtigung der Diuretika. Verhandl. des Deutschen Kongr. f. innere Med. 1911. S. 305.
7. Derselbe, Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912.
8. Derselbe, Die Wirkung der Arzneigemische. Rektoratsrede. Bern 1914. Drechsel.
9. Dumont, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1911.
10. Gisel, Ueber Kombination von Cannabis indica mit Urethan und Morphium. Inaug.-Diss. Bern 1914.
11. Hammerschmidt, Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und Morphium-Urethan-Narkose bei intravenöser Injektion. Zeitschr. für exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 8.
12. Herscowitz, Ueber die Skopolamin- Morphium- Cannabis indica-Kombination. Unveröffentlicht.
13. Russi, Die Kombination von Cannabis indica, Morphium mit Urethan oder Chloralhydrat und ihre pharmakologische Wirkung. Inaug.-Diss. Bern 1912.



X.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institut
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber das diuretische Prinzip der Cannabis indica.

Von

Walther Tobler in Bern.

Die Zahl spezifisch wirkender Diuretika ist nicht gross. Ausser den Xanthinderivaten gibt es eigentlich keine sicheren. Nun scheint es aber, als ob wir in der Cannabis indica eine Droge vor uns hätten, die ebenfalls in spezifischer Weise die Niere zu beeinflussen vermag. Der diuretische Effekt des Haschisch ist schon lange bekannt, da aber diese Droge im allgemeinen als narkotisches Genussmittel verwendet wurde, beachtete man ihre diuretische Kraft nicht sonderlich, in der stillschweigenden Annahme, dass man die beiden Wirkungen nicht wohl von einander getrennt benutzen könne. Auch Siegmund Fränkel, der der Cannabis indica etwas mehr Aufmerksamkeit schenkte, erwähnt zwar ihre diuretische Wirkung, zieht aber durchaus keine therapeutischen Schlüsse. Auf Bürgi's Anregung hat dann Galerkin die Frage untersucht, ob die Cannabis indica nicht vielleicht schon in Dosen diuretisch wirkt, in denen sie noch keine narkotische Kraft besitzt, und er konnte diese Frage bejahen. Nach ihr stellte dann Jukel fest, dass man durch Kombinationen der Cannabis indica mit einem anderen spezifischen Diuretikum, z. B. mit Koffein, den diuretischen Effekt so stark potenziert, dass man mit der Cannabis indica-Dosis weit unter die narkotisierende Quantität heruntergehen kann. Diese beiden Arbeiten hatten eigentlich die Verwendbarkeit der Cannabis indica als Diuretikum schon genügend dargetan. Ich entschloss mich nun, einer Anregung Bürgi's folgend, den eigentlichen diuretischen Körper der Cannabis indica ausfindig zu machen. Seit längerer Zeit schon wurden auf dem pharmakologischen Institute Berns verschiedene Fraktionen der Cannabisdroge auf ihre Wirkungen untersucht. Fränkel hatte bekanntlich das sogenannte Cannabinol als den eigentlich wirksamen Körper dieser Droge bezeichnet. Es war Bürgi dann in Verbindung mit den Chemikern der Firma Hoffmann-La Roche gelungen, zu zeigen, dass ausserdem mindestens noch eine zweite Substanz, die vorläufig als „fester Körper" bezeichnet wurde, narkotische Eigenschaften besitzt. Wir untersuchten nun die diuretische Kraft des Cannabinols, des festen Körpers und der Rückstände der Cannabisdroge gesondert, um festzustellen, welchem von diesen drei Anteilen die eigentliche Nierenwirkung zukommt.



Die Untersuchungen mussten den früheren auf dem pharmakologischen Institute gemachten Erfahrungen nach mit einer möglichst schonenden Methode vorgenommen werden. In dieser Hinsicht sind wir mit der Schule von Hans Meyer einig, welche die Beobachtung Bürgi's, dass die durch verschiedene Substanzen hervorgerufene Diurese sehr leicht durch die verschiedensten operativen Eingriffe sowie durch Narkotika unterdrückt wird, ebenfalls gemacht und publiziert hat. Bevor ich auf die Resultate meiner Versuche eingehe, will ich bemerken, dass sämtliche Untersuchungen an männlichen Kaninchen vorgenommen worden sind.

Nach 24stündigem Fasten wurde die Blase durch Katheterisieren entleert, eine Stunde zugewartet und sodann zwecks Bestimmung der normalen stündlichen Urinmenge wieder katheterisiert. Nach der Verabfolgung der zu untersuchenden Substanzmenge wurde dann so lange stündlich die Urinmenge gemessen, bis die eventuell eingetretene Wirkung vorüber war.

A. Versuche mit Cannabinol in 60proz. Alkohol.

1. Intravenöse Injektion.

Versuch 1. Gewicht des Kaninchens: 1350 g.
2 Uhr 30 Min. Entleerung der Blase.
3 „ 30 „ 1,5 ccm Urin.
0,1 ccm destilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.
4 Uhr 30 Min. 1,5 ccm Urin.
5 „ 30 „ 1,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 2. Gewicht des Kaninchens: 1450 g.
2 Uhr 35 Min. Entleerung der Blase.
3 „ 35 „ 1,5 ccm Urin.
0,1 ccm undestilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.
4 Uhr 35 Min. 1,0 ccm Urin.
5 „ 35 „ 1,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 3. Gewicht des Kaninchens 1650 g.
9 Uhr Entleerung der Blase.
10 „ 0,5 ccm Urin.
0,5 ccm destilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.
11 Uhr 0,5 ccm Urin.
12 „ 0,5 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 4. Gewicht des Kaninchens 1450 g.
9 Uhr 5 Min. Entleerung der Blase.
10 „ 5 „ 1,5 ccm Urin.
0,5 ccm undestilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.
11 Uhr 5 Min. 0,5 ccm Urin.
12 „ 5 „ 0,5 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.



Versuch 5. Gewicht des Kaninchens 1350 g.

9 Uhr 10 Min. 2,0 ccm Urin.

1,0 ccm destilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.

10 Uhr 10 Min. 0,5 ccm Urin.
11 „ 10 „ 4,0 „ „
12 „ 10 „ 7,5 „ „

Resultat: Steigerung der Diurese von 2 ccm auf 7,5 ccm. Das Tier fiel wenige Augenblicke nach der Injektion in tiefe Narkose und lag circa $^1/_4$ Stunde bewegungslos.

Versuch 6. Gewicht des Kaninchens 1500 g.

9 Uhr Entleerung der Blase.
10 „ 1,5 ccm Urin.

2,0 ccm undestilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht intravenös.

Resultat: Fast augenblicklich nach der Injektion starb das Tier, ohne Krämpfe.

2. Subkutane Injektion.

Versuch 7. Gewicht des Kaninchens 1800 g.

9 Uhr Entleerung der Blase.
10 „ 3,5 ccm Urin.

1,0 ccm destilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht subkutan.

11 Uhr 4,8 ccm Urin.
12 „ 5,0 „ „
1 „ 3,5 „ „

Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 8. Gewicht des Kaninchens 1600 g.

9 Uhr 5 Min. Entleerung der Blase.
10 „ 5 „ 0,5 ccm Urin.

2 ccm undestilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht subkutan.

11 Uhr 5 Min. 0,5 ccm Urin.
12 „ 5 „ 1,2 „ „
1 „ 5 „ 1,5 „ „

Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 9. Gewicht des Kaninchens 2200 g.

3 Uhr Entleerung der Blase.
4 „ 5,9 ccm Urin.

2,0 ccm destilliertes Cannabinol pro kg Körpergewicht subkutan.

5 Uhr 5,0 ccm Urin.
6 „ 6,0 „ „
7 „ 4,8 „ „

Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 10. Gewicht des Kaninchens 2400 g.

3 Uhr 10 Min. Entleerung der Blase.
4 „ 10 „ 9 ccm Urin.

3,0 ccm undestilliertes Cannabinol subkutan.

5 Uhr 10 Min. 23 ccm Urin.
6 „ 10 „ 21 „ „
7 „ 10 „ 3,8 „ „

Resultat: Steigerung der Diurese von 9 ccm Urin auf 23 ccm.



Versuch 11. Gewicht des Kaninchens 2200 g.
2 Uhr 50 Min. Entleerung der Blase.
3 „ 50 „ 18,0 ccm Urin.
3 ccm destilliertes Cannabinol subkutan.
4 Uhr 50 Min. 30,0 ccm Urin.
5 „ 50 „ 18,0 „ „
Resultat: Steigerung der Diurese von 18,0 ccm Urin auf 30,0 ccm.

Versuch 12. Gewicht des Kaninchens 2000 g.
3 Uhr Entleerung der Blase.
4 „ 1,8 ccm Urin.
3 ccm undestilliertes Cannabinol subkutan.
5 Uhr 8,2 ccm Urin.
6 „ 5,0 „ „
Resultat: Steigerung der Diurese von 1,8 ccm Urin auf 8,2 ccm.

Versuch 13. Gewicht des Kaninchens 1900 g.
3 Uhr Entleerung der Blase.
4 „ 1,2 ccm Urin.
4,0 ccm undestilliertes Cannabinol subkutan.
5 Uhr 7,0 ccm Urin.
6 „ 1,5 „ „
Resultat: Steigerung der Diurese von 1,2 ccm Urin auf 7,0 ccm.

Versuch 14. Gewicht des Kaninchens 1950 g.
8 Uhr 30 Min. Entleerung der Blase.
9 „ 30 „ 1,2 ccm Urin.
4,0 ccm destilliertes Cannabinol subkutan.
10 Uhr 30 Min. 14,0 ccm Urin.
11 „ 30 „ 12,0 „ „
12 „ 30 „ 12,0 „ „
1 „ 30 „ 10,0 „ „
3 „ 2,0 „ „
Resultat: Steigerung der Diurese von 1,2 ccm Urin auf 14,0 ccm.

Versuch 15. Gewicht des Kaninchens 2000 g.
8 Uhr 30 Min. Entleerung der Blase.
9 „ 30 „ 2 ccm Urin.
5 ccm undestilliertes Cannabinol subkutan.
10 Uhr 30 Min. 1,0 ccm Urin.
11 „ 30 „ 1,5 „ „
12 „ 30 „ 1,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 16. Gewicht des Kaninchens 1600 g.
2 Uhr 15 Min. Entleerung der Blase.
3 „ 15 „ 1,5 ccm Urin.
5 ccm destilliertes Cannabinol subkutan.
4 Uhr 15 Min. 2,5 ccm Urin.
5 „ 15 „ 3,0 „ „
6 „ 15 „ 2,5 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese. Das Tier wurde bald nach der Injektion schläfrig.



Versuch 17. Gewicht des Kaninchens 1850 g.
2 Uhr 50 Min. Entleerung der Blase.
3 „ 50 „ 7,0 ccm Urin.
6 ccm destilliertes Cannabinol subkutan.
4 Uhr 50 Min. 9,0 ccm Urin.
5 „ 50 „ 3,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese. Schläfrig. Reiz.

Versuch 18. Gewicht des Kaninchens 1600 g.
8 Uhr 30 Min. Entleerung der Blase.
9 „ 30 „ 6,5 ccm Urin.
7 ccm destilliertes Cannabinol subkutan.
11 Uhr 30 Min. 8,0 ccm Urin.
Resultat: Keine Steigerung der Diurese. Das Tier lag längere Zeit bewegungslos.

B. Versuche mit der 1proz. Lösung des „festen Körpers" in 60proz. Alkohol.

Versuch 19. Gewicht des Kaninchens 1800 g.
9 Uhr 4,0 ccm Urin.
2 ccm der Lösung des festen Körpers subkutan.
10 Uhr 2,0 ccm Urin.
11 „ 4,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 20. Gewicht des Kaninchens 1750 g.
3 Uhr Entleerung der Blase.
4 „ 1,5 ccm Urin.
3 ccm der Lösung des festen Körpers subkutan.
5 Uhr 2,5 ccm Urin.
6 „ 2,5 „ „
7 „ 2,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 21. Gewicht des Kaninchens 1500 g.
9 Uhr 15 Min. Entleerung der Blase.
10 „ 15 „ 1,75 ccm Urin.
4 ccm der Lösung des festen Körpers subkutan.
11 Uhr 15 Min. 2,0 ccm Urin.
12 „ 15 „ 1,5 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

C. Versuche mit einer 10proz. Lösung des Rückstandes in Oel.

Versuch 22. Gewicht des Kaninchens 2100 g.
8 Uhr Entleerung der Blase.
9 „ 4,4 ccm Urin.
0,25 g Rückstand (nicht Lösung des Rückstandes) pro kg Körpergewicht subkutan.
10 Uhr 5,0 ccm Urin.
11 „ 3,5 „ „
12 „ 3,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.



Versuch 23. Gewicht des Kaninchens 2100 g.
8 Uhr 10 Min. Entleerung der Blase.
9 „ 10 „ 8,5 ccm Urin.
0,5 g Rückstand subkutan.
10 Uhr 10 Min. 4,0 ccm Urin.
11 „ 10 „ 4,0 „ „
12 „ 10 „ 5,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 24. Gewicht des Kaninchens 1800 g.
9 Uhr Entleerung der Blase.
9 „ 8,5 ccm Urin.
0,75 g Rückstand pro kg Körpergewicht subkutan.
10 Uhr 4,0 ccm Urin.
11 „ 5,0 „ „
12 „ 9,5 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Versuch 25. Gewicht des Kaninchens 2200 g.
8 Uhr 10 Min. Entleerung der Blase.
9 „ 10 „ 10,5 ccm Urin.
1 g Rückstand pro kg Körpergewicht subkutan.
10 Uhr 10 Min. 15,0 ccm Urin.
11 „ 10 „ 10,0 „ „
Resultat: Keine Steigerung der Diurese.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die diuretisch wirkende Komponente der Cannabis indica an das Cannabinol gebunden ist. Weder durch den festen Körper, noch durch die Rückstände wurde eine Steigerung der Diurese erzielt. Zwischen destilliertem und undestilliertem Cannabinol habe ich keinen Unterschied bemerkt.

Wie Frl. Galerkin für die Cannabis indica, so habe ich auch für Cannabinol nachweisen können, dass die diuretische Wirkung bei subkutaner Injektion eintritt, bevor sich die narkotische Wirkung bemerkbar macht. Dies geht aber nicht, wenn die Substanz intravenös injiziert wird.

Wie die Versuche 4 und 5 zeigen, treten bei intravenöser Einführung narkotische und diuretische Wirkung gleichzeitig auf, wobei dann aber bei höheren Dosen die diuretische Wirkung durch die narkotische gehemmt zu werden scheint.

Nach Frl. Galerkin wird die diuretische Wirkung der Cannabis indica durch Chloralhydrat und Chloroform gehemmt.

Frl. Galerkin hat bei intravenöser Verabreichung von Cannabis indica nie eine Steigerung der Diurese erhalten und sie schliesst daraus, dass der Unterschied in den Wirkungen bei subkutaner und intravenöser Injektion möglicherweise darauf beruhe, dass bei der Resorption aus dem subkutanen Bindegewebe eine Umwandlung der wirksamen Substanz zustande komme.

Falls sich durch weitere Versuche bestätigen lässt, dass die diuretische Wirkung auch bei intravenöser Injektion eintritt, dürfte diese Erklärung



überflüssig sein, da dann kein prinzipieller Unterschied mehr angenommen zu werden braucht zwischen der Wirksamkeit bei subkutaner und intravenöser Applikation.

Die intravenöse Injektion wirkt augenblicklich letal, sobald die injizierte Menge 2 ccm oder darüber beträgt. Schon Frl. Galerkin und viele andere Schüler Bürgi's haben auf dieses Verhalten bei Cannabis indica aufmerksam gemacht. Das ist um so merkwürdiger, als weder beim Menschen noch beim Hund (Fränkel), die beide gegen Cannabinol sehr empfindlich sind, über eine wesentlich schädigende Wirkung der Cannabis indica berichtet worden ist, und in der ganzen Literatur kein Todesfall, der auf Cannabis indica zurückgeführt werden könnte, bekannt ist.

Auffällig ist, dass bei den Versuchen mit subkutaner Injektion von Cannabinol die diuretische Wirkung, wie die Versuche 10—14 zeigen, genau bei einer bestimmten Dosis einsetzt und ebenso scharf bei einer bestimmten Substanzmenge aufhört. Es ist dieses Verhalten um so interessanter, als gerade die Menge, bei der die diuretische Wirkung ausbleibt, die narkotische Wirkung des Cannabinols auszulösen beginnt. Es ist dies ein Grund mehr für die Berechtigung der Annahme, dass die narkotische Wirkung des Cannabinols die diuretische hemmt.

Dieses Verhalten des Cannabinols würde eventuelle Nachforschungen darüber rechtfertigen, ob die narkotische und die diuretische Kraft des Cannabinols wirklich an die gleiche Substanz gebunden sind, oder ob nicht vielmehr das Cannabinol noch in zwei Komponenten, die Träger der verschiedenen Wirkungen, teilbar ist.

Wahrscheinlicher ist indessen die Annahme, dass der narkotische Effekt als solcher den diuretischen hemmt, denn auch andere Narkotika heben die harntreibende Kraft der Cannabis indica glatt auf.

Das Cannabinol Fränkel's ist wohl kaum als ein reiner Körper anzusehen. Die Resultate dieses Autors sind überhaupt durch die Untersuchungen des pharmakologischen Laboratoriums in Bern teilweise etwas zweifelhaft geworden. Es ist z. B. durchaus ausgeschlossen, dass gerade dieser Substanz, dem Cannabinol, die hauptsächlichste narkotische Wirkung zukommt.

Es ist ausserdem durchaus unrichtig, dass die Cannabis indica, wie Fränkel und andere behaupten, abgesehen vom Menschen, nur bei Hunden eine narkotische Wirkung ausübt. Bürgi hat gezeigt, dass andere Tiere, vornehmlich Kaninchen, durch diese Substanz gerade so gut narkotisiert werden können. Ob sich das Cannabinol noch in zwei weitere Komponenten zerlegen lässt, ist vor der Hand in keiner Weise zu entscheiden. Dagegen steht nach meiner Arbeit fest, dass der diuretische Effekt speziell diesem Körper zukommt. Dass er sich auch therapeutisch verwerten lässt, kann nicht mehr bezweifelt werden; am besten geschieht das wohl in Kombination mit einem andern Diuretikum. Doch geben auch meine Untersuchungen Anhaltspunkte dafür ab, dass das Cannabinol schon in Dosen diuretisch wirkt, die noch durchaus keine narkotische oder berauschende Wirkungen auszuüben imstande sind. Dass diese diuretischen Kräfte durch Narkosen irgend welcher Art unterdrückt



werden, ist in der Einleitung bereits erwähnt worden. Ebenso ging schon aus den Untersuchungen Jukel's hervor, dass sie nur bei ganz bestimmten Dosen wirksam sind.

Literaturverzeichnis.

1. Douglas, C., Einige Studien über Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69. S. 391.
2. Fränkel, S., Chemie und Pharmakologie des Haschisch. Ebenda. Bd. 49. S. 266.
3. Galerkin, Die diuretische Wirkung der Cannabis indica. Diese Zeitschr.
4. Ginsberg, W., Diureseversuche. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69. S. 381.
5. Gisel, A., Die Wirkungen der Cannabis indica in Kombination mit anderen Arzneien. Diese Zeitschr.
6. Jukel, E., Diuretische Wirkung der Tinctura Cannabis indicae in Kombination mit anderen Arzneien. Diese Zeitschr.



XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka.)

Pharmakologische Untersuchungen zur Physiologie der Herzbewegung.

Von

Privatdozent Dr. med. **Arnold Holste,**
Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung und 3 Kurven im Text.)

Eins der interessantesten Kapitel der Physiologie ist die Mechanik des Herzens. Das Studium desselben bereitet ebensolche Schwierigkeiten wie die Anatomie dieses Hohlmuskels; ist doch allein schon der Muskelfaserverlauf in der Herzwand ein sehr komplizierter. Sämtliche Physiologen sind sich hinsichtlich der Entstehung der Impulse für die Herzkontraktionen darüber einig, dass dieselben nicht ausserhalb des Herzens, sondern in demselben ihren Ursprung haben. Allerdings stehen sich die neurogene und myogene Theorie der Herzbewegung einander gegenüber. Bekanntlich ist bei den poikilothermen Wirbeltieren der Herzrhythmus von dem Venensinus abhängig, und auch am Säugetierherzen kann man in der Gegend der Einmündung der Hohlvenen eine dreieckige Stelle ausfindig machen, welche bis zur Basis des rechten Herzohres reicht und dieselbe physiologische Bedeutung, wie der Venensinus des Kaltblüterherzens besitzt. Höchstwahrscheinlich haben wir auch beim Menschen an dieser Stelle des rechten Vorhofes den Entstehungsort der Herzreize zu suchen, was durch genaue Beobachtungen an pathologischen Fällen als annehmbare Hypothese erwiesen worden ist. Die Uebertragung der Erregung von den Atrien auf die Ventrikel findet durch das sogenannte Reizleitungssystem des Herzens statt, als welches man das nach seinem Entdecker genannte His'sche Bündel und die an gleicher Stelle vorhandenen Nervenfasern und Ganglienzellen bezeichnet. Obwohl also für gewöhnlich die Schlagfolge des gesamten Herzens von der oben beschriebenen Stelle des rechten Vorhofes aus geleitet wird, haben die neueren physiologischen Forschungen doch den Beweis erbracht, dass abgetrennte Teile des Herzens, und zwar sowohl der Atrien, wie der Ventrikel rhythmische Kontraktionen ausführen können, so dass also in besonderen Fällen der Ursprung der Impulse auch an anderen Stellen der Herzwand gesucht werden muss. Wir wissen bestimmt, dass im gesunden Organismus nur der zuerst bezeichnete Ort für die Anregung der Herzautomatie in Frage kommt, dass aber anderseits bei krankhaften Störungen, z. B. der Reizübertragung, die zuletzt besprochenen physio-



logischen Tatsachen eine bedeutsame Rolle spielen. Die Reize, welche die Herzmuskelbewegungen auslösen, sind teils mechanischer Natur und beruhen auf den normalen Druckschwankungen, teils aber chemischer Beschaffenheit, indem die in der oben erklärten Stelle des Atriums gebildeten Stoffwechselprodukte die Anregung für die betreffenden dissimilatorischen Vorgänge abgeben. Von grosser Bedeutung für meine nachfolgenden Untersuchungen ist die Frage der durch die Kranzgefässe bedingten Ernährung des Herzens. Durch die Kontraktionen des Herzmuskels werden die Kapillaren seiner Wand komprimiert und der Gefässinhalt in die Kranzvenen, also nach dem rechten Vorhof hin herausgepresst; erst bei der Kammerdiastole findet die dann um so energischere Füllung der Kranzgefässe wieder statt. Durch den Wechsel zwischen Systole und Diastole, mit anderen Worten Kompression und Erweiterung der Kranzgefässe, erklärt es sich, dass die Gesamtblutmenge, welche das Kranzgefässystem durchströmt, beim stillstehenden Herzen geringer ist, als beim arbeitenden. Bei allen Erklärungsversuchen der Funktion des Herzmuskels auf Grund physiologischer Tatsachen ist man von der Annahme ausgegangen, dass die Muskelfasern der Herzwand hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung keinerlei Differenzierung besässen. Durch die Forschungen der experimentellen Pharmakologie ist es gelungen, die Existenz von zweierlei Arten von Muskelfasern der Herzwand sicher nachzuweisen, welche Schmiedeberg[1]) nach ihrem speziellen Einfluss auf die Systole bzw. Diastole, als systolische resp. diastolische Fasern bezeichnet. Jacobj[2]) und Wybouw[3]) beobachteten zuerst, dass ein am Williams'schen Apparate arbeitendes Herz, welches in eine helleboreinhaltige Albanese'sche Nährlösung getaucht wurde, in Diastole zum Stillstand gelangte, während ein ausgesprochener systolischer Stillstand eintrat, wenn dieselbe Giftlösung von innen her, also im künstlichen Kreislaufe einwirkte. Um diese scheinbar im Widerspruche stehenden Tatsachen zu erklären, muss man nach Schmiedeberg[4]) annehmen, dass beide Sorten von Herzmuskelfasern zwar in gleicher Weise kontraktil sind, dass aber ihre Elastizitätsverhältnisse sich antagonistisch verhalten. Am deutlichsten tritt diese Differenzierung der inneren oder systolischen, sowie der äusseren oder diastolischen Fasern zutage, wenn die Körper der Digitalingruppe auf das Herz einwirken. Während nämlich die Elastizitätszustände der inneren Herzfasern so verändert werden, dass ihre Verkürzung maximal wird, erleiden die diastolischen Fasern eine Beeinflussung in dem entgegengesetzten Sinne. Wenn der Effekt dieser spezifischen Herzgifte eine gewisse Höhe erreicht, beobachtet man in dem ersteren Falle, also bei der Einwirkung vom Endocardium her den

1) Schmiedeberg, Ueber den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910. S. 173.

2) Jacobj, Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 368.

3) Wybouw, Beitrag zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 434.

4) Schmiedeberg, s. oben. — Derselbe, Grundriss der Pharmakologie. 1913. S. 305.

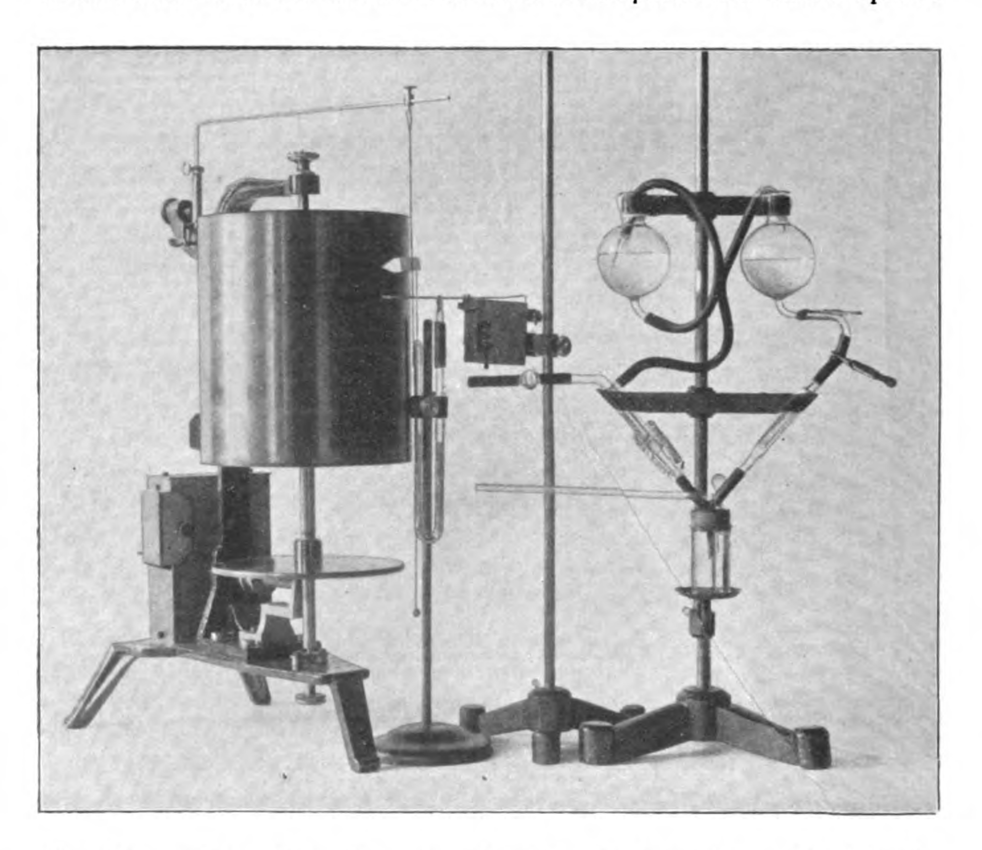
Stillstand des Herzens in extremer Systole. Lässt man dagegen die gifthaltige Flüssigkeit die äusseren Herzschichten umspülen, so erhält man den Herzstillstand in maximaler Diastole. Ganz besonders klar lassen sich diese Erscheinungen beim Arbeiten mit dem isolierten Froschherzen am Williams'schen Apparate[1]), je nach der Wahl der Nährflüssigkeit erkennen. Verwendet man, wie ich es getan habe, als solche eine Mischung von einem Teile defibrinierten Rinderblutes mit zwei Teilen 0,79proz. Kochsalzlösung, (die Albanese'sche Gummilösung ist nicht gleich empfehlenswert), so wird das Herz bei künstlicher Durchblutung stets in Systole zum Stillstande kommen. Benutzt man aber Ringer'sche Flüssigkeit oder physiologische Kochsalzlösung als Vehikel für das betreffende Herzgift, so erhält man, wie ich an sehr zahlreichen Versuchen nachgewiesen habe, den Herzstillstand nicht mehr in reiner Systole, sondern in einer Mittelstellung, unter Umständen in Diastole, weil diese beiden Flüssigkeiten infolge ihres Mangels an Viskosität die Herzwand in kürzester Frist auslaugen und durchdringen, so dass die wirksamen Körper ihren Einfluss auf die äusseren, also diastolischen Herzfasern geltend machen können. Die durch die Einwirkung der Stoffe der Digitalingruppe auf die äusseren Herzmuskelschichten hervorgerufene diastolische Erschlaffung kann sich so intensiv gestalten, dass die Reizimpulse nicht mehr im stande sind, eine systolische Zusammenziehung auszulösen. Schmiedeberg[2]) vergleicht diese systolischen und diastolischen Muskelschichten mit den beiden Arten von Muskelfasern der kleinen Arterien und stellt die Vasokonstriktoren in Parallele mit den Acceleratoren und die Vasodilatatoren mit den hemmenden Vagusfasern des Herzens. Es ist nicht anzunehmen, dass im Herzen und in analoger Weise in der Gefässwand dieselben Muskelfasern auf den gleichen nervösen Impuls hin, das eine Mal mit Verkürzung und das andere Mal mit Erschlaffung antworten. Man wird vielmehr zu der Hypothese gezwungen, dass es sich um eine physiologische Differenzierung der Muskelfasern handelt, welche sich in vollem Umfange des anatomischen Nachweises entzieht, obwohl kleine morphologische Unterschiede beim Froschherzen nachgewiesen sind[3]). Es würde ein grosser Fehler sein, zu glauben, dass die durch die Stoffe der Digitalingruppe hervorgerufenen systolischen oder diastolischen Herzstillstände auf irgend einer Beeinflussung der Kontraktilität beruhen, diese Vorgänge sind vielmehr als Hemmungen aufzufassen, deren Vorbedingungen durch die im entgegengesetzten Sinne veränderten Elastizitätsverhältnisse der beiden Sorten von Muskelfasern gegeben sind. Die vermehrte diastolische Erweiterung wird demnach nicht durch aktiven Muskelzug verursacht, sondern erklärt sich lediglich aus einer Zunahme der diastolischen Erschlaffung. Auf dieser Tatsache beruht ein grosser Teil der therapeutischen Wirkung der Digitaliskörper, indem die stärker sich ausdehnenden Kammern ein grösseres Quantum Blut aus den nie

1) Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914. Bd. 15. S. 385.

2) Schmiedeberg, Ueber den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910. S. 183.

3) Pohl-Pincus, Arch. f. mikros. Anatomie. 1884. Bd. 23. S. 500.

vollkommenden sich leerenden und infolge dessen als Reservoir dienenden Vorhöfen entnehmen können und dadurch das Pulsvolumen vergrössert wird. Das Optimum der Wirkung dieser spezifischen Herzgifte tritt ein, wenn dieselbe zu gleicher Zeit auf beide Sorten Muskelfasern sich geltend macht, d. h. also, wenn sowohl vom Endokard her die systolischen, wie von der Herzoberfläche aus die diastolischen Fasergruppen beeinflusst werden. So kommt es, dass infolge der Steigerung der diastolischen Erschlaffung ein grösseres Blutquantum im Ventrikel aufgenommen und ausgepumpt, sowie andererseits auch durch die Vermehrung der systolischen Kraft der Blutdruck erhöht wird. Bei diesem erwünschten therapeutischen Effekte spielen



die Kranzgefässe des Herzens, wie ich mit besonderem Nachdrucke hervorheben möchte, eine bedeutsame Rolle, weil durch dieselben nach einer intravenösen Strophanthineinspritzung z. B. die wirksame Substanz auch sofort den äusseren Herzschichten zugeführt wird und demnach der Arzneikörper nicht allein vom Endokard her, sondern auch sofort an den äusseren Herzmuskelschichten zur Geltung gelangt.

Mit Hilfe des in meiner oben angegebenen Arbeit beschriebenen Williams'schen Apparates und der Kombination desselben mit dem Horizontalmanometer ist man imstande, für das isolierte Froschherz alle diejenigen Bedingungen zu schaffen, welche erforderlich sind, um den Beweis für die eben auseinandergesetzten physiologischen Tatsachen zu erbringen. Ich gebe obenstehend eine Abbildung des genannten Appa-



rates mit dem Horizontalmanometer in der Form, wie ich sie zu allen nachfolgenden Untersuchungen benutzt habe. Dieselben sind in der von mir mitgeteilten Weise[1]) an den Herzen frischgefangener Temporarien mit Digifolin, Digipan Dr. Haas und k-Strophanthin Boehringer angestellt. Meine Wahl ist auf diese drei Körper gefallen, weil sie sich bei meinen früheren Untersuchungen[1]) als die stärksten oder geeignetsten Vertreter der im Handel befindlichen Digitalispräparate, bzw. reinen Glykoside erwiesen haben. Ihre Einwirkung wurde erstens im künstlichen Kreislaufe, also vom Endokard aus bei unvergifteter Berieselungsflüssigkeit untersucht. Zweitens beobachtete ich ihren Einfluss auf die äusseren Herzmuskelschichten bei unvergifteter Zirkulations- und vergifteter Berieselungsflüssigkeit und drittens durch die Vereinigung der beiden vorstehenden Methoden den Effekt des betreffenden Giftes sowohl auf die innere, wie auf die äussere Oberfläche der Herzwand. Die vierte Art der Versuchsanordnung, bei welcher die Berieselungskugel ausgeschaltet und das Becherchen mit dem Horizontalmanometer angefügt wurde, ermöglichte das Studium des oben beschriebenen therapeutischen Höchsteffektes, indem das Vertikalmanometer die Einwirkung des Giftes auf die systolischen Herzfasern registrierte und zu gleicher Zeit an dem mit einer Millimeterskala versehenen Horizontalmanometer die durch die vergiftete Nährflüssigkeit des Becherchens verursachte Vergrösserung der diastolischen Erschlaffung zum Ausdrucke gelangte. In dieser Reihenfolge gebe ich nachstehend die Resultate meiner Versuche und bemerke, dass in der Zirkulations- und Berieselungsflüssigkeit, sowie in dem kleinen Becherchen mit dem Horizontalmanometer stets die gleiche Giftkonzentration vorhanden war, sowie dass sämtliche mitgeteilten Protokolle Beispiele aus grösseren Versuchsserien sind.

I. Vergiftete Zirkulations-, unvergiftete Berieselungsflüssigkeit; also Einwirkung des Giftes nur auf die inneren Herzschichten.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen
		A. Digifolin.		
1	1 ccm	16	14,8	V.-Stillstand in Systole.
2	do.	16,5		
3	do.	15,6		
4	do.	13		
5	do.	13		
		B. Digipan Dr. Haas.		
1	1 ccm	14,5	14,3	V.-Stillstand in Systole.
2	do.	14,5		
3	do.	14		
		C. k-Strophanthin Boehringer.		
1	0,1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest.	14	13,7	V.-Stillstand in Systole.
2		14		
3		13		

1) Holste, s. oben.



II. Unvergiftete Zirkulations-, vergiftete Berieselungsflüssigkeit; also Einwirkung des Giftes nur auf die Herzoberfläche.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen
		A. Digifolin.		
1	1 ccm	Kein Stillstand	—	Diastolische Erscheinungen, Beobachtungszeit 133 Min.
2	do.	do.	—	Sehr starke diastol. Erscheinung. mit regelmässigen Pausen von 30—55 Sek. Dauer, Beobachtungszeit 102 Min.
3	do.	95	—	Diastolische Erscheinungen, V.-Stillstand in Diastole.
		B. Digipan Dr. Haas.		
1	1 ccm	Kein Stillstand	—	Starke diastol. Erscheinungen, Beobachtungszeit 84 Min.
2	do.	do.	—	Starke diastol. Erscheinungen, Beobachtungszeit 71 Min.
3	do.	do.	—	Starke diastol. Erscheinungen, Beobachtungszeit 77 Min.
		C. k-Strophanthin Boehringer.		
1	0,2 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest.	60	—	Starke diastol. Erscheinungen, V.-Stillstand in Diastole.
2		Kein Stillstand	—	Starke diastol. Erscheinungen, Beobachtungszeit 80 Min.
3		do.	—	Starke diastol. Erscheinungen, Beobachtungszeit 115 Min.

III. Vergiftete Zirkulations- und vergiftete Berieselungsflüssigkeit; also Einwirkung des Giftes sowohl auf die Innen-, wie die Aussenfläche des Herzmuskels.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen
		A. Digifolin.		
1	Je 1 ccm innen und aussen	9,5	8,6	V.-Stillstand in Mittelstellung.
2		8,5		
3		8,5		
4		8		
		B. Digipan Dr. Haas.		
1	Je 1 ccm innen und aussen	9	8,5	V.-Stillstand in Mittelstellung.
2		9		
3		8		
4		8		
		C. k-Strophanthin Boehringer.		
1	Je 0,1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen u. aussen	10,5	10,8	V.-Stillstand in Mittelstellung.
2		12		
3		10		



IV. Zirkulationsflüssigkeit vergiftet; dieselbe Giftkonzentration im Becherchen. Horizontalmanometer.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
			A. Digifolin.		
1	Je 1 ccm innen und aussen	8	8,5	V.-Stillstand in Mittelstellung	α) Normalschwankungen: 0,7 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,8 cm 2. „ = 1,4 „ 3. „ = 0,9 „ 4. „ = 1,0 „ 5. „ = 1,2 „ 6. „ = 1,2 „ 7. „ = 1,1, 0,9, 0,8, 0,5, 0,2 cm 8. „ = 0,1 cm.
2	do.	7,5	8,5	do.	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,6 cm 2. „ = 0,5 „ 2,5. „ = 0,6 „ 3,5. „ = 0,8 „ 4. „ = 0,9 „ 5. „ = 1,0 „ 5,5. „ = 0,9 „ 6. „ = 0,6 „ 6,5. „ = 0,4 „ 7. „ = 0,3, 0,2 cm 7,5. „ = 0,1 cm.
3	do.	10	8,5	do.	α) Normalschwankungen: 0,3 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,6 cm 3. „ = 0,4 „ 4. „ = 0,3 „ 7. „ = 0,3 „ 10. „ = 0,3, 0,2, 0,1 cm.
			B. Digipan Dr. Haas.		
1	Je 1 ccm innen und aussen	10	9,5	V.-Stillstand in Mittelstellung	α) Normalschwankungen: 0,8 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,7 cm 3. „ = 0,8 „ 4. „ = 1,1 „ 5. „ = 1,2 „ 6. „ = 1,2 „ 9. „ = 1,2 „ 9,5. „ = 1,1, 0,6, 0,4 cm 10. „ = 0,1 cm.
2	do.	8,5	9,5	do.	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 1,4 cm 2. „ = 1,5 „ 3. „ = 1,4 „ 4. „ = 1,3 „ 5. „ = 1,3 „ 6. „ = 1,1 „ 7. „ = 1,0 „ 8. „ = 0,6, 0,1 cm.



Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
3	Je 1 ccm innen und aussen	10	9,5	V.-Stillstand in Mittelstellung	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,7 cm 2. „ = 0,6 „ 5. „ = 0,7 „ 6. „ = 0,8 „ 7. „ = 0,8 „ 8. „ = 0,6 „ 9. „ = 0,3, 0,1 cm.
				C. k-Strophanthin Boehringer.	
1	Je 0,1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	8	7,2	V.-Stillstand in Mittelstellung	α) Normalschwankungen: 0,4 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,4 cm 4. „ = 0,9 „ 5. „ = 1,1 „ 5,5. „ = 1,3 „ 6. „ = 1,1 „ 6,5. „ = 1,2 „ 7. „ = 1,1 „ 8. „ = 0,5, 0,1 cm.
2	do.	7	7,2	do.	α) Normalschwankungen: 0,5 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,6 cm 2,5. „ = 0,6 „ 3. „ = 0,8 „ 5. „ = 0,8 „ 5,5. „ = 0,6 „ 6. „ = 0,4, 0,3, 0,2 cm 7. „ = 0,2, 0,1 cm.
3	do.	6,5	7,2	do.	α) Normalschwankungen: 0,3 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,4 cm 4. „ = 0,5 „ 5. „ = 0,6 „ 6. „ = 0,5, 0,1 cm.

Die vorstehend mitgeteilten Versuche beweisen die eingangs gemachten Auseinandersetzungen. Lässt man die Giftlösung lediglich vom Endokardium aus wirken, so erfolgt der Stillstand des Ventrikels ausnahmslos in Systole. Wie ich in meiner oben zitierten Arbeit über die „Wertbestimmung von Herzmitteln“ auseinandergesetzt habe, ist dieser Augenblick des systolischen Herzstillstandes das kritische Moment der Einstellung, indem diejenige Zeit, welche vom Beginne der Giftwirkung bis zu diesem Abschlusse verstreicht, als Vergleichsobjekt bei der Standardisierung benutzt wird. Lässt man anderseits die gifthaltige Nährflüssigkeit mit Hilfe der Berieselungskugel nur auf die Herzoberfläche einwirken, werden also lediglich die äusseren Herzmuskelschichten von dem Gifte angegriffen, so erhält man immer diastolische Erscheinungen auf der Kurve, indem nach einer Pulserhebung eine mehr oder weniger lange diastolische Pause eingeschaltet wird. Wenn das Gift noch länger oder in

noch grösserer Konzentration auf die äussere Herzmuskelschicht gelangt, so bekommt man auch schliesslich den Herzstillstand, aber in Diastole. Die dritte Art der Versuchsanordnung besteht in der Vereinigung der beiden vorhergehend auseinandergesetzten, indem sowohl die Zirkulations-, wie Berieselungsflüssigkeit die gleiche Giftmenge enthält und die Einwirkung derselben demnach an der Innen-, wie an der Aussenfläche der Herzwand einsetzt. Die vierte Reihe der obigen Experimente dient zu dem Zwecke, um gleichzeitig die systolische Einwirkung bei der Vergiftung von innen her und die diastolischen Veränderungen des Herzmuskels, welche durch die Gifteinwirkung von der Herzoberfläche aus hervorgerufen werden, dem Auge des Beobachters sichtbar zu machen. Während nämlich die systolischen Veränderungen durch die Schreibfeder des Vertikalmanometers auf dem Kymographion registriert werden, erlauben die Schwankungen der Nährflüssigkeit in dem Horizontalmanometer das Ablesen der vergrösserten diastolischen Erschlaffung an der Millimeterskala. Die Experimente sind so ausgeführt, dass zunächst die Nährflüssigkeit in der Zirkulationskugel, wie in dem Becherchem mit dem Horizontalmanometer unvergiftet blieb, um die Normalschwankungen festzustellen, und dass dann gleichzeitig an beiden Stellen die Vergiftung vorgenommen wurde, um die innere und äussere Einwirkung des Giftes beobachten zu können. Aus den vorstehenden Tabellen ergibt sich unschwer durch den Vergleich der Normalschwankungen im Horizontalmanometer mit denjenigen Werten, welche nach stattgefundener Vergiftung beobachtet worden sind, die Grösse der durch das Herzgift bedingten Steigerung der diastolischen Erschlaffung der Ventrikelwand. Diese letzte Versuchsanordnung ist deswegen besonders wertvoll, weil sie, soweit dies möglich ist, die Verhältnisse im lebenden Körper z. B. nach einer intravenösen Injektion eines Herzgiftes annähernd wiedergibt. Wie ich oben bereits auseinandergesetzt habe, wird durch die Einrichtung des Koronarkreislaufes bewirkt, dass nach Einbringung des Herzgiftes in die Blutbahn sowohl die Innen-, wie die Aussenwand des Herzmuskels fast gleichzeitig unter Giftwirkung gesetzt werden. Als charakteristisches Resultat dieser Doppelvergiftungen (Versuchsanordnung 3 und 4) hebe ich die Tatsache hervor, dass der Ventrikelstillstand regelmässig in einer Stellung eintritt, welche die Mitte hält zwischen maximaler Systole und extremer Diastole, und welche ich als Mittelstellung bezeichnen möchte. Was die Zeit des Ventrikelstillstandes bei den beiden letzten Versuchsanordnungen anbetrifft, so ist dieselbe in beiden Fällen ganz bedeutend kürzer, als die bei der lediglich inneren Vergiftung gefundene, was sich unschwer aus der Doppelwirkung des Giftes von innen und aussen her erklären lässt; es sind aber auch allerdings ganz geringe Unterschiede vorhanden zwischen den bei Untersuchungsreihe 3 und 4 erhaltenen Ventrikelstillständen. Die bei diesen Doppelvergiftungen zur Erscheinung kommenden Werte unterliegen Schwankungen je nach der Wahl der Methode, unter welcher die vergiftete Nährflüssigkeit auf die äusseren Herzfasern einwirkt. Es hat sich nämlich bei meinen Experimenten herausgestellt, dass die Zeit des Ventrikelstillstandes bei der Berieselung mit der vergifteten Flüssigkeit ganz regelmässig eine etwas kürzere war, als wenn dieselbe Giftkonzen-



tration in dem geschlossenen Becherchen auf die Herzoberfläche appliziert wurde. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich daraus, dass in dem letzteren Falle die Giftwirkung eine viel intensivere ist, als wenn der betreffende giftige Körper in der tropfenweise fallenden Berieselungsflüssigkeit die Herzoberfläche flüchtig berührt und an ihr abgleitet. Auf diese Weise überwiegt die Einwirkung des Giftes von innen her so erheblich, dass der Ventrikelstillstand etwas früher zustande kommt als in dem zweiten Falle, wo durch die bedeutend energischere Beeinflussung der diastolischen Muskelfasern die systolischen inneren an einem frühzeitigeren Stillstande verhindert werden, weil die Steigerung der diastolischen Erschlaffung hier grösser ausfällt. Selbstverständlich erfolgt in beiden Fällen der Stillstand in Mittelstellung. Im Gegensatze zu diesen Doppelvergiftungen hat man sich bei der Standardisierung von Herzmitteln am isolierten Froschherzen dahin geeinigt, dass man als den kritischen Punkt der Einstellung denjenigen Moment wählt, wo bei ausschliesslich innerer Vergiftung die inneren Herzfasern in Systole stillstehen.

Die oben besprochene Analogie zwischen der Muskulatur der kleinen Arterien und den beiden antagonistischen Muskelschichten der Herzwand erweckte in mir den Gedanken, ob das Adrenalin, bzw. das synthetische Suprarenin Hoechst nicht in ähnlicher Weise wie die Körper der Digitalingruppe auf den Elastizitätszustand der beiden Herzfaserschichten einwirkt. Allerdings nimmt Gottlieb[1]) auf Grund seiner Experimente an, dass das Adrenalin (Suprarenin) in den Gefässwänden die Endapparate der Vasokonstriktoren und im Herzmuskel (besonders am isolierten Warmblüterherzen) diejenigen der Acceleratoren angreift, dass unter allen Umständen aber die schnell einsetzende gewaltige Blutdrucksteigerung nicht allein auf Rechnung der peripheren Gefässverengerung, sondern auch zu einem sehr grossen Teile auf die direkte Erregung des Herzmuskels selbst zu setzen ist, wie Oliver und Schäfer[2]) ebenfalls gefunden haben. Gottlieb[1]) hat ferner erwiesen, dass bei geschädigtem Kreislaufe mit herabgesetztem Blutdrucke die direkte Herzwirkung des Adrenalins einen wesentlichen Faktor der schnell eintretenden Verbesserung abgibt, und dass diese günstige Herzwirkung des Adrenalins im Sinne der Blutdrucksteigerung unter Umständen länger bestehen bleiben kann, als die Unbeständigkeit desselben im Blute erwarten lässt. Im Gegensatze zu der ersten von den vorstehenden Gottliebschen Auffassungen stehen die Untersuchungen von Jacobj[3]) und Bar-

1) Gottlieb, Ueber die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. Bd. 38. S. 99. — Derselbe, Ueber die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefässe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 43. S. 286. — Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 1911. S. 236.

2) Oliver u. Schäfer, Journ. of physiol. 1895. Bd. 18.

3) Jacobj, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 301.



bour[1]), durch welche der Beweis erbracht wird, dass das Adrenalin nicht auf die nervösen Apparate, sondern auf die kontraktile Substanz der Muskelzellen des Herzens und der kleinen Arterien einwirkt, und zwar im letzteren Falle um so energischer, je weniger elastisches Gewebe und je mehr Muskelfasern die Gefässwand bilden. Dieser Widerspruch und meine eingangs erwähnte Annahme veranlassten mich zu den nachfolgenden Untersuchungen, zu welchen ich das synthetische, salzsaure Suprarenin Hoechst verwandt habe.

Es sind zwei Reihen von Experimenten mit der oben beschriebenen Vereinigung von Vertikal- und Horizontalmanometer ausgeführt worden. Bei der ersten Serie ist 1 mg Suprarenin der Zirkulationsflüssigkeit zugefügt, während die Nährflüssigkeit des Becherchens und Horizontalmanometers unvergiftet blieb. Bei der zweiten Reihe wurde auch die letztere mit der entsprechenden gleichen Menge Suprarenin versetzt, so dass also in dem ersten Falle die Einwirkung nur vom Endokard aus, im zweiten dagegen von der inneren und äusseren Oberfläche des Herzens stattfand.

I. Zirkulationsflüssigkeit vergiftet, Nährflüssigkeit im Becherchen unvergiftet. Horizontalmanometer.

Suprarenin Hoechst.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
1	1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest.	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 3,3 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 1,0 cm 4. „ = 0,9 „ 6. „ = 1,3 „ 18. „ = 1,2 „ 23. „ = 1,3 „ 30. „ = 1,0 „ 34. „ = 1,0 „ 36. „ = 0,6 „ 38. „ = 0,9 „ 42. „ = 1,0 „ 49. „ = 0,8 „ 64. „ = 1,1 „
2	do.	do.	—	—	α) Normalschwankungen: 1,2 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,8 cm 3. „ = 0,6 „ 4. „ = 0,6 „ 10. „ = 0,6 „ 12. „ = 0,8 „ 14. „ = 0,7 „ 17. „ = 0,8 „

1) Barbour, Die Struktur verschiedener Abschnitte des Arteriensystems in Beziehung auf ihr Verhalten zum Adrenalin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68. S. 41.



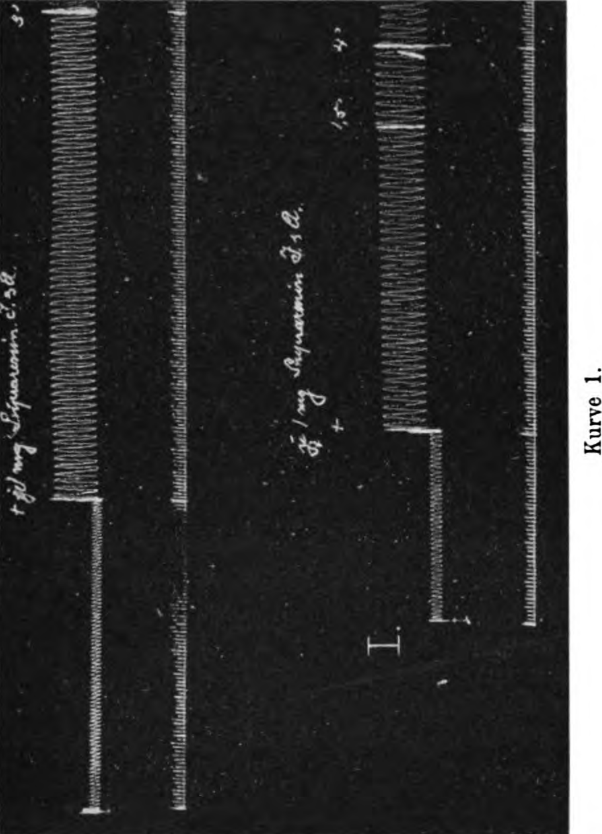
Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
3	1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest.	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 1,0 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,6 cm 3. „ = 0,7 „ 13. „ = 0,5 „ 17. „ = 0,3 „ 21. „ = 0,3 „ 27. „ = 0,2 „ 31. „ = 0.1 „ 34. „ = 0,1 „ 44. „ = 0,1 „

II. Zirkulationsflüssigkeit vergiftet; dieselbe Giftkonzentration im Becherchen. Horizontalmanometer.

Suprarenin Hoechst.

1	Je 1 mg gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,6 cm 3. „ = 0,9 „ 4. „ = 0,9 „ 5. „ = 1,0 „ 6. „ = 1,1 „ 12, „ = 1,2 „ 15. „ = 1,5 „ 20. „ = 1,1 „ 22. „ = 1,1 „
2	do.	do.	—	—	α) Normalschwankungen: 0,4 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 2,2 cm 2. „ = 2,5 „ 3. „ = 2,6 „ 4. „ = 2,7 „ 5. „ = 2,8 „
3	do.	do.	—	—	α) Normalschwankungen: 0,9 cm. β) Schwankungen nach Giftzusatz: 1. Min. = 0,9 cm 7. „ = 1,0 „ 10. „ = 1,1 „ 13. „ = 1,2 „ 21. „ = 1,3 „ 27. „ = 2,0 „ 28. „ = 4,5 „ 29. „ = 4,2 „ 31. „ = 3,8 „ 33. „ = 4,1 „ 36. „ = 4,0 „ 40. „ = 4,2 „ 47. „ = 3,9 „ 69. „ = 3,9 „ 80. „ = 3,9 „

Die vorstehenden Protokolle, welche wie alle übrigen aus einer grösseren Versuchsserie herausgenommen sind, erbringen den Beweis, dass das Suprarenin die systolischen und diastolischen Herzfasern in demselben Sinne beeinflusst, wie die Körper der Digitalingruppe. Die erste Versuchsreihe zeigt, dass bei der Einwirkung des Suprarenins auf die inneren Herzschichten die Horizontalschwankungen, d. h. die diastolischen Erschlaffungen des Ventrikels geringer werden, als im normalen Zustande. Die Erklärung dieser Erscheinung wird dadurch gegeben, dass das Suprarenin durch Beeinflussung des elastischen Zustandes der systo-



Kurve 1.

lischen Herzfasern den Blutdruck steigert (Kurve 1) und gleichzeitig die unveränderte diastolische Erschlaffung diesen erhöhten Widerstand nicht ganz zu überwinden und infolge dessen nicht dieselben Horizontalschwankungen im Manometer hervorzurufen vermag, wie vor der stattgefundenen Vergiftung. Die zweite Versuchsanordnung entspricht genau der eingangs beschriebenen vierten der Digitalinkörper und lässt erkennen, dass das Suprarenin, abgesehen von den systolischen Fasern, wie eben auseinandergesetzt, auch auf die diastolischen Herzschichten in dem Sinne der Steigerung ihrer Elastizitätsverhältnisse einwirkt und

dadurch eine bedeutende Vergrösserung der diastolischen Erschlaffung hervorruft. Dieselbe kann so gross werden, dass sie das fünffache des normalen in dem dritten Beispiele beträgt, wo die Horizontalschwankungen von 0,9 cm auf 4,5 cm ansteigen. Ich komme also zu dem Schlusse, dass das Suprarenin die systolischen und diastolischen Herzfasern antagonistisch beeinflusst, genau in der Weise, wie ich dies von den Digitalinkörpern auseinandergesetzt habe.

Auf Grund dieser Tatsache gelangte ich zu der Ueberzeugung, dass sich eine Kombination von Suprarenin mit den Körpern der Digitalingruppe zu therapeutischen Zwecken empfiehlt. Ein solcher Synergismus[1]), welcher an die gegenseitige Verstärkung kleiner Morphin- und Skopolamindosen[2]) und ähnliche Vorgänge[3]) erinnern würde, müsste meiner Ansicht nach bei der Behandlung von Herzkrankheiten von grosser Bedeutung sein. Um dieser Frage näher zu treten, habe ich die nachfolgenden Versuchsreihen mit der Vereinigung von Vertikal- und Horizontalmanometer ausgeführt. Nachdem zunächst an beiden Manometern die Normalschwankungen festgelegt waren, wurde die Nährflüssigkeit des künstlichen Kreislaufes, wie diejenige des Becherchens und Horizontalmanometers mit je 1 mg Suprarenin (auf 50 ccm Menge) versetzt. Sobald die beschriebenen Suprareninwirkungen deutlich eintraten, wurden beide Flüssigkeitssysteme mit den in den Protokollen angegebenen Dosen von Digifolin, Digipan Dr. Haas und k-Strophanthin Boehringer vergiftet. Die angeführten Versuchsbeispiele, mit Ausnahme des letzten, sind solche Fälle, bei welchen die zugesetzte Suprareninmenge nicht das Maximum des möglichen Effektes sowohl hinsichtlich der systolischen, wie diastolischen Einwirkung hervorrief, so dass also nach Hinzufügung des betreffenden Herzgiftes noch eine Steigerung nach beiden Richtungen hin möglich war. Die nachstehenden Protokolle lassen diese Summation deutlich erkennen. Bei einer kleineren Anzahl von Experimenten aber wurde durch die Einwirkung des Suprarenins schon die maximale Leistung des Ventrikels in systolischer Kontraktion und diastolischer Erschlaffung ausgelöst, so dass also nach Zusatz des Herzgiftes eine Steigerung nicht mehr eintreten konnte. Um einen dieser vereinzelten Fälle anschaulich zu machen, gebe ich das Protokoll des dritten kombinierten Versuches von Suprarenin mit k-Strophanthin Boehringer.

---

1) Führer, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 179.

2) Kochmann, Zur Frage der Morphin-Skopolaminnarkose. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 810. — Bürgi, Die Wirkung von Narkotika-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1. S. 20. — Madelung, Ueber Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 409.

3) Honigmann, Ueber Mischnarkosen. Arch. f. klin. Chir. 1899. Bd. 58. S. 730. — Kionka u. Kroenig, Mischnarkosen mit genauer Dosierung der Dampfkonzentration. Arch. f. klin. Chir. Bd. 75. Heft 1.

I. Kombination von Suprarenin und Digifolin

in der Zirkulationsflüssigkeit und im Becherchen. Horizontalmanometer.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
1 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,4 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 0,2 cm 2. „ = 0,3 „ 3. „ = 0,4 „ 4. „ = 0,4 „ 9. „ = 2,0 „ 11. „ = 2,0 „
b)	Je 1 ccm Digifolin innen und aussen	12,5	—	Zusatz des Digifolins bei 14 Min. V.-Stillstand bei 26,5 Min. in Mittelstellung	γ) 14. Min. Zusatz von je 1 ccm Digifolin: 15. Min. = 1,5 cm 18. „ = 2,3 „ 18,5. „ = 2,5 „ 22. „ = 2,3 „ 23. „ = 2,2 „ 26,5. „ = 1,5 „
2 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 0,7 cm 10. „ = 0,8 „ 20. „ = 0,7 „ 24. „ = 0,8 „ 28. „ = 0,8 „ 41. „ = 1,0 „ 42. „ = 1,0 „
b)	Je 1 ccm Digifolin innen und aussen	8	—	Zusatz des Digifolins bei 45 Min. V.-Stillstand bei 53 Min. in Mittelstellung	γ) 45. Min. Zusatz von je 1 ccm Digifolin: 46. Min. = 1,6 cm 47. „ = 1,6 „ 49. „ = 2,4 „ 51. „ = 1,3 „ 53. „ = 0,5, 0,1 cm.

II. Kombination von Suprarenin und Digipan Dr. Haas

in der Zirkulationsflüssigkeit und im Becherchen. Horizontalmanometer.

1 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 0,8 cm 2. „ = 0,8 „ 2,5. „ = 0,9 „ 4. „ = 1,0 „ 5. „ = 1,1 „ 6. „ = 1.2 „ 7. „ = 1,3 „

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
1 b)	Je 1 ccm Digipan innen und aussen	13	—	Zusatz des Digipans bei 12 Min. V.-Stillstand bei 25 Min. in Mittelstellung	γ) 12. Min. Zusatz von je 1 ccm Digipan: 12,5. Min. = 1,3 cm 15. „ = 2,2 „ 15,5. „ = 2,9 „ 19. „ = 2,4 „ 20. „ = 1,0 „ 22. „ = 0,8 „ 24. „ = 0,6 „ 25. „ = 0,1 „
2 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 3,1 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 0,7 cm 2. „ = 5,8 „ 3. „ = 3,6 „ 8. „ = 5,3 „ 12. „ = 3,8 „ 17. „ = 3,1 „ 20. „ = 3,5 „
b)	Je 1 ccm Digipan innen und aussen	10,5	—	Zusatz des Digipans bei 28 Min. V.-Stillstand bei 38,5 Min. in Mittelstellung	γ) 28. Min. Zusatz von je 1 ccm Digipan: 30. Min. = 6,3 cm 31. „ = 4,9 „ 32. „ = 4,9 „ 33. „ = 1,2 „ 35. „ = 1,1 „ 38. „ = 0,4 „ 38,5. „ = 0,1 „

III. Kombination von Suprarenin und k-Strophanthin Boehringer
in der Zirkulationsflüssigkeit und im Becherchen. Horizontalmanometer.

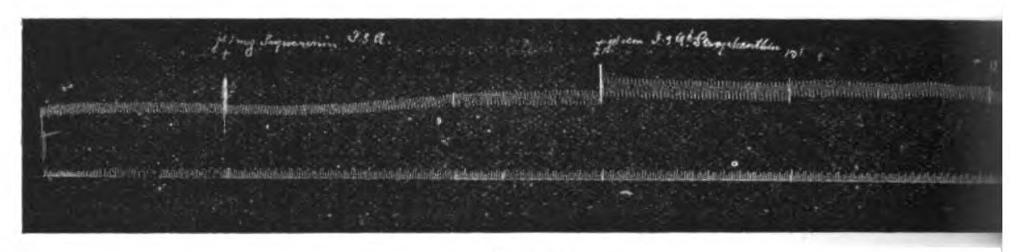
Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
1 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,4 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 0,5 cm 2. „ = 1,3 „ 3. „ = 1,4 „ 4. „ = 1,5 „ 5. „ = 1,4 „
b)	Je 0,1 mg k-Strophanthin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	7	—	Zusatz des k-Strophanthins bei 7 Min. V.-Stillstand bei 14 Min. in Mittelstellung	γ) 7. Min. Zusatz von je 0,1 mg k-Strophanthin: 8. Min. = 1,6 cm 9. „ = 2,1 „ 10. „ = 2,0 „ 11. „ = 1,7 „ 12. „ = 0,8 „ 14. „ = 0,1 „

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt	Bemerkungen	Horizontalmanometer
2 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,6 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 2. Min. = 0,7 cm 3. „ = 0,8 „ 4. „ = 0,9 „ 5. „ = 1,0 „
b)	Je 0,1 mg k-Strophanthin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	13	—	Zusatz des k-Strophanthins bei 7 Min. V.-Stillstand bei 20 Min. in Mittelstellung	γ) 7. Min. Zusatz von je 0,1 mg k-Strophanthin: 8. Min. = 1,2 cm 9. „ = 1,0 „ 10. „ = 0,9 „ 14. „ = 1,2 „ 15. „ = 1,2 „ 17. „ = 1,1 „ 18. „ = 0,6 „ 20. „ = 0,1 „
3 a)	Je 1 mg Suprarenin gelöst in 1 ccm Aq.dest. innen und aussen	Kein Stillstand	—	—	α) Normalschwankungen: 0,4 cm. β) Schwankungen nach Zusatz von je 1 mg Suprarenin: 1. Min. = 2,8 cm 1,5. „ = 2,9 „ 2. „ = 2,7 „
b)	Je 0,1 mg k-Strophanthin gelöst in 1 ccm Aq. dest. innen und aussen	12	—	Zusatz des k-Strophanthins bei 8 Min. V.-Stillstand bei 20 Min. in Mittelstellung	γ) 8. Min. Zusatz von je 0,1 mg k-Strophanthin: 9. Min. = 2,6 cm 12. „ = 2,5 „ 13. „ = 2,6 „ 14. „ = 2,7 „ 15. „ = 1,3 „ 16. „ = 0,8 „ 17. „ = 0,9 „ 18. „ = 0,6 „ 19. „ = 0,2 „ 20. „ = 0,1 „

Die letzten Versuchsbeispiele lassen erkennen, dass durch die Kombination von Suprarenin mit den von mir gewählten drei Repräsentanten von Herzgiften eine Verstärkung der therapeutischen Wirkung erzielt wird, indem sowohl die Steigerung der Pulskurve (Kurve 2 u. 3), welche



Kurve 2.



Kurve 3.

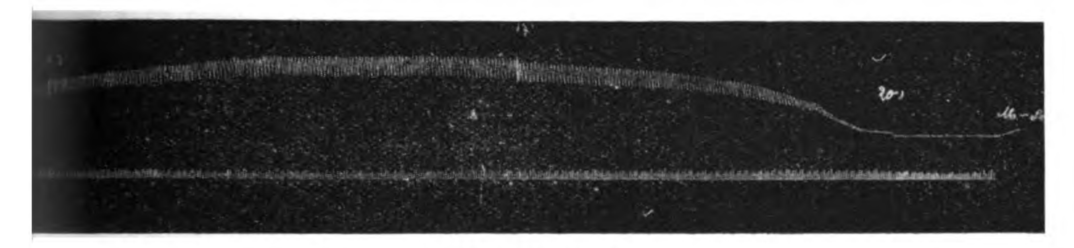
das Vertikalmanometer aufzeichnet, wie die Exkursionen der Flüssigkeitssäule am Horizontalmanometer bei der Kombination in den allermeisten Fällen grösser werden, als dies bei Applikation des Suprarenins allein der Fall ist. Meine Vermutung, dass das Suprarenin und die Digitalinkörper infolge ihrer von mir aufgefundenen gleichartigen Herzwirkung bei kombinierter Anwendung das Maximum des Effektes auslösen, hat sich also durch die Ergebnisse der zuletzt beschriebenen Versuchsbeispiele als richtig herausgestellt. Der von mir nachgewiesene Synergismus ist ein doppelter, einmal hinsichtlich des Einflusses auf die diastolische Erschlaffung, wie aus den vorstehenden Protokollen ohne weiteres sich ergibt; zweitens aber auch bezüglich der systolischen Kontraktion, indem die am Kymographion verzeichneten Pulskurven eine deutliche Summation aufweisen. Bezüglich der Technik dieser Versuchsanordnung möchte ich hervorheben, dass man bei der Anwendung des Becherchens mit der Möglichkeit des Sauerstoffmangels der im jenem enthaltenen Blutnährflüssigkeit rechnen muss; es war der seinerzeit für mich ausschlaggebende Grund an Stelle des Becherchens die Berieselungskugel[1]) anzubringen.

Man ist infolgedessen gezwungen, bei der Ausführung dieser Kombinationsversuche sich mit jenem Misstande abzufinden und darauf zu achten, dass der Versuch nicht allzu lange dauert, mit anderen Worten die Beobachtung der reinen Suprareninwirkung nach Möglichkeit zu kürzen, weil eine Unterbrechung, wie sie die Arterialisierung der im Becherchen enthaltenen Nährflüssigkeit verlangt, nach Zusatz des Herzgiftes aus naheliegenden Gründen nicht anzuraten ist. Allerdings ist es erforderlich, mit der Hinzufügung des Herzgiftes so lange zu warten, bis die Suprareninwirkung an beiden Manometern sich auf einen gewissen Dauerzustand eingestellt hat.

Diese Ergebnisse meiner Experimente ermutigen mich zu dem Vorschlage, eine Kombination von Suprarenin mit den gebräuchlichen Herzmitteln zu therapeutischen Zwecken für Versuche in der Praxis zu empfehlen. Für diese kombinierte Digitalis- oder Strophanthustherapie, wie ich sie nennen möchte, dürften sich solche Krankheitsfälle als geeignet erweisen, bei welchen sehr energisch eingegriffen werden muss, oder bei denen die bereits zur Anwendung gekommenen Herzmittel in ihrer Wirksamkeit nachzulassen beginnen. Ich fühle mich um so mehr berechtigt, auf diese Kombination aufmerksam zu machen, als nach den

1) Holste, s. oben.





Kurve 3 (Fortsetzung).

oben mitgeteilten Untersuchungen Gottlieb's[1]) das Adrenalin (Suprarenin) selbst bei darniederliegendem Kreislaufe belebend auf das Herz einwirkt und dieser Effekt länger anhält, als die Labilität des Körpers von vornherein annehmen lässt. Ausserdem finden sich bereits mehrere Berichte aus der Praxis[2]) vor, durch welche die Anwendung von Suprarenin allein bei Herzaffektionen, selbst in scheinbar hoffnungslosen Fällen, auf das wärmste empfohlen worden ist.

1) Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 1911. S. 237.

2) Müller, Berliner klin.-therapeut. Wochenschr. 1904. Nr. 51. — John, Klinische Erfahrungen über intravenöse Suprarenininjektion bei schweren Herz- und Gefässkollapsen. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 24. S. 1221. — Lonhard, Zur Behandlung der Herzschwäche bei Pneumonie mit Aderlass und Kochsalzsuprareninlösung. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 40.

Die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen habe ich am 1. November 1915 in meiner Probevorlesung veröffentlicht.



XII.

Aus der I. inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses Berlin
(Geh. San.-Rat Prof. Dr. L. Kuttner).

Familiärer Hydrops intermittens und Purinstoffwechsel.

Von

Dr. med. **H. C. Frenkel-Tissot,**
Volontärassistent.

(Mit 1 Kurve im Text.)

I.

In einer zusammenfassenden Arbeit über den Hydrops articulorum intermittens hat Schlesinger (1) wohl als erster auf die Wesensgleichheit dieses eigentümlichen Komplexes mit den „flüchtigen, periodischen nicht entzündlichen Schwellungen" im Bereich der Haut und der inneren Organe aufmerksam gemacht. Er hat die letzteren mit dem Sammelnamen „Hydrops hypostrophos" bezeichnet und rechnet unter anderem hierzu das Quincke'sche Oedem, das rezidivierende Lidödem, Fälle von Pseudokroup, von Asthma bronchiale; im weiteren auch nervöse Polyurien usw. Allen diesen Erscheinungen gemeinsam ist ihr flüchtiger, sprunghafter Charakter, die spontan entstehende und wieder verschwindende Exsudation, die alle vaskularisierten Organe des Körpers betreffen kann und die nach allgemeiner Anschauung angioneurotischer Natur ist. Der intermittierende Gelenkhydrops ordnet sich seinem ganzen Wesen nach dem Begriff des Hydrops hypostrophos unter. Praktisch kann er freilich durch seine Lokalisation weit über diesen Rahmen hinaus die Bedeutung einer selbständigen und eingreifenden Erkrankung gewinnen; nicht zum wenigsten seiner therapeutischen Unzugänglichkeit wegen.

Schlesinger unterscheidet symptomatische und „genuine" Fälle. Nur die letzteren, die grosse Mehrzahl (41 von 55), interessieren uns. Symptomatisch hat man den intermittierenden Hydrops der Gelenke bei Malaria, Knochenentzündungen, Intoxikation usw. beobachtet; aber der kausale Zusammenhang scheint hierbei doch sehr wenig geklärt. Ein Autor hält ihn sogar für die abgeschwächte Form der Polyarthritis rheumatica.

Bei den genuinen Fällen sind klinisch das Kniegelenk oder die Kniegelenke bevorzugt (94 pCt.[1]); und zwar bei Männern fast gerade so

1) Wohl spezieller anatomischer und statischer Verhältnisse wegen; das Gleiche sehen wir ja auch bei der Gonitis gonorrhoica, der Polyarthritis usw.



oft wie bei Frauen. Bei letzteren soll sich die Affektion im jugendlichen Alter häufiger entwickeln; bei Frauen werden ferner Beziehungen zum Genitale hervorgehoben (Attacken zur Zeit der Menses, der Gravidität). — — Fiedler (2) sah den Gelenk-Hydrops ausser im Knie: im Ellbogen-, Hüft- und Handgelenk, sowie in den Halswirbelartikulationen; er kann sich überall einfinden, scheint aber beim gleichen Individuum doch eine Neigung zur periodischen Wiederkehr in das einmal befallene Gelenk zu besitzen, vielleicht als dem schliesslichen Orte des geringsten Widerstandes. Fieber, Rötung, Schmerzen, die Kriterien des entzündlichen Ergusses werden im allgemeinen vermisst; gewisse Spannungsgefühle erklären sich aus der oft beträchtlichen Dehnung, die die Bänder erfahren. — Die Schwellung setzt spontan ein, klingt ebenso meist in wenigen Tagen ab; der Typus der Wiederkehr ist vielfach ein regelmässiger; gleichbleibende Intervalle während Jahren sind nicht selten, so dass die Befallenen fast den Tag des Eintritts der Schwellung vorauszusagen wissen. Solch rhythmischer Ablauf mag die Vorstellung vom Zusammenhang mit den physiologischen Vorgängen bei der Frau nahegelegt haben. Doch ist ein Wechsel des Typus und ein Ausbleiben aller Anfälle über lange Zeiträume ebenfalls häufig gesehen worden. — Den Gelenkergüssen können eigenartige psychische Verstimmungen vorangehen; Schlesinger (3) hat ferner „prodromale Exantheme“ geschildert. Hauptsächlich handelt es sich hier um die im Zusammenhang mit dem Hydrops hypostrophos so oft genannte Urticaria. Osler [zitiert nach Schlesinger (3)] beschreibt begleitende gastrointestinale Störungen, Nausea, Erbrechen. In einer Familie, in der sonst das flüchtige — nicht die Gelenke, sondern die Haut betreffende — Oedem gehäuft bei mehreren Generationen vorkam, sah man bei einer Frau ebenfalls periodisches heftiges Erbrechen mit Spannungsgefühl im Abdomen an Stelle des Hautergusses, sozusagen als Aequivalent. Bei einem Patienten von Oppenheim (4) bildete ein periodisch auftretender Oberschenkelschmerz ein solches Aequivalent eines früheren Hydrops.

Bereits im Jahre 1880 wurde das flüchtige Oedem als Angioneurose bezeichnet (Seeligmüller). Hauptsächlich Veröffentlichungen der Franzosen haben seine Beziehungen zur neurogenen Diathese sehr wahrscheinlich gemacht. Féré (5) beschreibt eine 27jährige Hysterische, bei der doppelseitige Kniegelenksschwellungen nach seelischen Erregungen auftraten; eine 38jährige Hysterische, die Morphium entwöhnt wurde und während der Kur eine spontane Knieanschwellung zeigte, die nach einer Injektion verschwand; einmal begleitet von profusen Diarrhöen und reichlichem Nasenausfluss. Der gleiche Autor sah bei einem 34jährigen Mann eine Kniegelenksschwellung mit umfangreicher Urtikaria, ebenfalls nach psychischen Emotionen. — Die Hydrops intermittens articulorum wurde beobachtet in Verbindung mit Ischias, Trigeminuslähmung, Morbus Basedowii, Epilepsie, Paralyse; er war einige Male begleitet von Tachykardien, von Polyurie und von Pollakisurie. Eiweiss und Zucker wurden nie festgestellt. Von deutschen Autoren haben Oppenheim (l. c.) und Cassirer (6) sich für den nervösen Charakter des Leidens ausgesprochen.



Ein weiteres ätiologisches Moment hat neuerdings His (7) angeführt: die Gicht. Ich werde auf die Beziehungen des Purinstoffwechsels zu der in Frage stehenden Affektion später eingehen. In der älteren Literatur ist mir ein einziger Fall bekannt, der — allerdings sehr vage — an den Begriff Gicht anklingt [Grandidier (8)]. Bei der Schilderung eines seit vielen Jahren alle 14 Tage von Knieschwellungen befallenen 41 jährigen Mannes wird bemerkt, dass derselbe aus „gichtischer Familie“ stamme. — Damit ist für die gichtische Natur des periodischen Gelenkergusses selbst natürlich noch garnichts erwiesen.

Ich erwähnte oben den familiären Charakter, den der Hydrops hypostrophos im weiteren Sinne gelegentlich annehmen kann. Schlesinger (3) hat bei vier Generationen einer Familie rezidivierende Schwellungen in der rechtsseitigen Extremität, in Skrotum und Penis ermitteln können; gleichzeitig verbanden sich damit die oben gestreiften prodromalen Symptome, sowie gemütliche Depressionen; Osler stellte ähnliche Anfälle bei fünf Generationen der gleichen Familie fest. Die intestinalen Begleiterscheinungen standen hier stark im Vordergrund. Ein familiäres Auftreten des intermittierenden Gelenk-Hydrops ist, soviel ich sehe, noch nicht beschrieben worden, wenn ich von einem wenig klaren Fall [Blanc, zitiert nach Schlesinger (1)] eines jungen Mädchens absehe, das seit fünf Jahren jeden zehnten Tag von intermittierenden Schwellungen im linken Kniegelenk betroffen wurde. Die Mutter der Patientin hatte vor 22 (!) Jahren analoge Anfälle. Möglicherweise hatte es sich hier um einen hereditär überkommenen Gelenk-Hydrops gehandelt. Die Originalarbeit war mir nicht zugänglich.

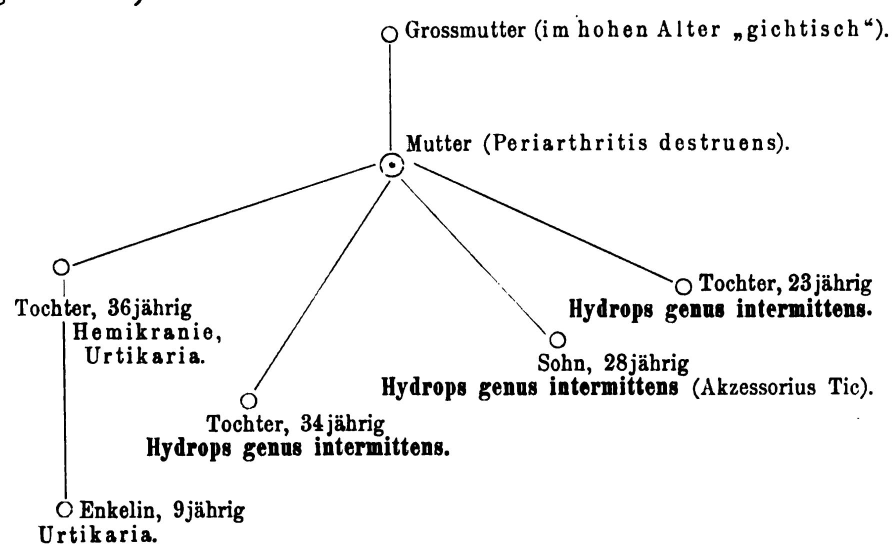
Die nachstehende Schilderung von familiär gehäuftem intermittierenden Gelenkhydrops, wie er kürzlich auf der I. inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses beobachtet wurde, mag wegen der Seltenheit der Erscheinung und der durch sie angeregten Stoffwechselanalysen von einigem Interesse sein. Es lag mir daran, mich zu vergewissern, wie weit die nicht bloss bei der Gicht, sondern neuerdings auch bei mannigfachen nervösen und exanthematösen Erkrankungen [Lindemann (9)] konstatierten Störungen im Purinstoffwechsel auch in dieses enger begrenzte Gebiet der Vasoneurosen hineinspielen.

II.

Von vier Geschwistern der Familie B. sind ein Bruder und eine Schwester im Alter von 28 und 34 Jahren heute seit langem an intermittierenden Kniegelenksergüssen krank; der Bruder ausserdem an einem Nierenleiden und schwerem Akzessorius-Tic. Eine weitere 23jährige Schwester litt früher an Hydrops genus; eine vierte (36jährige) war nie daran krank, hat aber eine periodische Hemikranie und öfters Urtikaria-Anfälle. Von letzteren ist auch ihre kleine Tochter heimgesucht. Zu erwähnen ist noch, dass die Mutter mit 53 Jahren akute einmalige Knie- und Handgelenksschwellungen durchmachte, die zu schweren Ankylosen führten; ihre eigene Mutter soll in hohem Alter gichtisch gewesen sein.



Der Vater ist gesund. (Vgl. nachstehendes Schema und Krankengeschichten.)



Ich füge noch bei, dass die Geschwister, die ich eingehend untersuchen konnte, keinen „nervösen" Eindruck machten, abgesehen von dem durch den Tic schwer mitgenommenen Robert B., der dieses Nerven- sowie des Kniegelenksleidens wegen das Krankenhaus aufsuchte, wo der familiäre Charakter der Affektion zufällig festgestellt wurde. Es handelte sich vielmehr um ruhige Leute, die nicht aggravierten. Die Intelligenz war eine sehr gute.

Frau B., 63 Jahre alt; Mutter. Ihre eigene Mutter im hohen Alter „gichtisch". Sie selbst bis vor zehn Jahren gesund. Damals, in ihrem 53. Lebensjahre, traten plötzlich über Nacht schmerzlose Schwellungen in beiden Knie- sowie sämtlichen Fingergelenken auf. Nach dem Abklingen der Ergüsse stellten sich in den befallenen Gelenken eigentümliche und mit der Zeit irreparable Ankylosen, Verkrümmungen und Verdickungen ein, am auffälligsten an den Händen, die ihre Beweglichkeit entsprechend einbüssten. In letzter Zeit sollen ab und zu Schmerzen bei Bewegung des Kopfes gespürt worden sein.

Status: Die Fingerachsen an allen 10 Fingern sind stumpfwinklig zwischen 1. und 2., sowie 2. und 3. Phalanx geknickt; gleichzeitig bestehen, wie im Röntgenbild deutlich erkennbar, Ankylosen und Verkeilungen in diesen Gelenken, so dass deren Spalt aufgehoben ist. Grobe Defekte, Auszahnungen, Usuren sind fast überall hier entstanden. Die Handgelenke sind frei. — Die Kniegelenke sind deformiert. Das peripatellare Gewebe stark durchtränkt. Im Gelenk selber geringe Exsudation.

Frau B. E., älteste verheiratete Tochter, 36 Jahre alt. Keine Gelenkerkrankungen. Seit dem 20. Jahre wird sie in unregelmässigen Intervallen hauptsächlich im Frühjahr und Herbst von Urtikaria-Eruptionen an den Streckflächen der Hände und Unterarme befallen. Sonnenbelichtung (beim Rudern) hatte oft deutlichen Einfluss auf ihre Entstehung. Die anfangs flohstichähnlichen Quaddeln verschmelzen während weniger Wochen zu roten gedunsenen Flächen. Oft sind sie an den äusseren Augenwinkeln lokalisiert, ohne dass man von Lidödem sprechen könnte. Seit einigen Jahren leidet Patientin an einer periodisch ungefähr alle 3 Wochen einsetzenden



Hemikranie der rechten Stirnseite. Das rechte Auge tränt; es kommt zu Uebelkeit und Schleimwürgen. Die Affektion ist nicht an die Menses gebunden.

Ihre Tochter, 9 Jahre alt, wird seit dem zweiten Lebensjahr zu unbestimmten Zeiten, etwa alle zwei bis drei Monate, ebenfalls von stark juckenden Urtikaria-Eruptionen geplagt. Keine Gelenkerscheinungen.

Berta B., zweitälteste unverheiratete Tochter, 34 Jahre alt. Als Mädchen bleichsüchtig. Menses mit $11^{1}/_{2}$ Jahren, normal bis heute. Mit 18 Jahren plötzliche rechtsseitige Hüftgelenksschmerzen, welche verschwanden und „ins rechte Knie zogen", das der Sitz eines spontanen ausgedehnten flüchtigen Ergusses wurde, der die Patientin anfänglich am Gehen hinderte, aber nie mit Fieber und Rötung verknüpft war. Seit der Zeit stellt sich jene Schwellung im rechten Knie ohne Vorboten ein und verschwindet wieder innerhalb weniger Tage. Die anfallsfreien Intervalle, die früher Monate und Wochen betrugen, wurden in letzter Zeit kürzer, dauern gelegentlich vier bis fünf, ganz neuerdings sogar einmal nur drei, im allgemeinen aber ungefähr zehn Tage. Es war immer nur das rechte Knie befallen; der Erguss bald ausgedehnter, bald geringer. Dementsprechend die Beschwerden, die als Spannungsgefühl im Knie, Mattigkeit, Kreuzschmerzen, Unlust zur Arbeit geschildert werden. Wärme wird wohltuend empfunden, beeinflusst die Schwellung aber ebensowenig wie die Ruhelage. Gehen bereitet durchaus keine Verschlechterung, auch die Menses sind ohne jeden Einfluss auf Eintritt, Verlauf und Verschwinden der Erscheinungen. Die Knieschwellung bildete sich früher restlos zurück, neuerdings nicht mehr vollständig. — Seit zehn Jahren bestehen ausserdem Kopf- und Genickschmerzen, seit drei Jahren auch Schwellungen in anderen Gelenken, und dies eigentümlicher Weise in den kniefreien Perioden. Betroffen sind: rechtes Schulter- und Handgelenk, die oberen Halswirbelgelenke, die Gegend der proc. mastoidei beiderseits. Besonders peinigend ist die Lokalisation im rechten Schultergelenk, die den Arm zeitweise ganz immobilisiert. Hautödeme (im Sinne von Quincke) hat sie nie beobachtet. Die Patientin gibt dem Gefühl des Sprunghaften und gleichzeitig Periodischen ihres Leidens lebhaften Ausdruck. Sie ist verstimmt, will abgemagert sein. Sie äussert spontan, das gleiche Leiden wie ihr Bruder zu haben. Therapeutisch ist sozusagen alles versucht worden.

Status: Mittelgrosses, zartes, blasses Mädchen. Lider leicht gerötet. Kopf gut beweglich, etwas schmerzhaft. Nervenstämme des Halses druckempfindlich. Schulterkontur beiderseits gleich. Keine deutlichen Muskelatrophien jener Gegend. Druckpunkt am Caput humeri rechts; Arme frei beweglich. Brustorgane o. B. Reflexe nicht gesteigert. Kein Albumen, kein Saccharum. Rechtes Handgelenk bei Bewegungen schmerzend; durch Erguss aufgetrieben. Keine Rötung, kein vermehrtes Wärmegefühl.

Rechtes Kniegelenk: Exsudation in die Bursa extensorum und infragenualis. Das ganze Gelenk unförmig verdickt gegenüber links. Peripatellare ödematöse Durchtränkung. Tanzen der Patella, Zirkumferenz auf der Höhe der letzteren: rechts 39 cm, links $34^{1}/_{2}$ cm. Beugung des rechten Knies nur unvollständig ausführbar.

Röntgenaufnahme: Rechtes Kniegelenk: zirkumskripter erbsengrosser Schatten hinten innen am Gelenk (Corpus liberum?). Fortsatz am Condylus externus femoris und Auflagerung. Diffuse Trübung im Gelenk.

Robert B., Sohn, 28 Jahre alt. Kinderkrankheiten. Im zwölften Lebensjahr angeblich nach einer forcierten Turnreise eine schmerzhafte Schwellung im rechten Fussgelenk, welches nach Gipseinbettung steif wurde. Die Diagnose soll gelautet haben: Periostitis der Fusswurzelknochen. Im 14. Lebensjahr spontane schmerzlose Schwellung beider Kniee; 3—4 mal in den nächsten Wochen wiederholt, dann Aussetzen während zweier Jahre. Mit 16 Jahren wiederum abwechselnd eine schmerzlose Exsudation bald im rechten, bald im linken Knie. Zur Ausbildung brauchten sie



3 Tage. Das Abschwellen am 4. oder 5 Tage war schmerzhaft durch „Zerrung des Gelenks". Niemals Röte, Hitze, Fieber. Vom 16.—26 Jahr seltenere Anfälle; freie Intervalle von 1—$1^1/_2$ Jahren, während welcher Patient sich vollkommen gesund fühlte. Seit bald $1^1/_2$ Jahren erneute, diesmal dauernde Schwellung in beiden Kniegelenken. Ebenso lange besteht Nackensteifigkeit, angeblich nach Erkältung. Gleichzeitig wird geklagt über Schwellung und Unbeweglichkeit im rechten Schultergelenk, in den Kiefergelenken, im rechten Hand- und im 3. Karpophalangealgelenk. Seit ein paar Tagen ist die Umgebung des rechten Fussgelenkes ebenfalls teigig infiltriert. Am lästigsten ist ein seit einigen Wochen bestehender Tic der tiefen Halsmuskeln rechts, sowie des rechten Kopfnickers. — Es ist ausserdem ein Nierenleiden festgestellt worden. Kein Potus, keine Geschlechtskrankheiten.

Status: Sehr blasser asthenischer Mensch. „Stiller'scher Habitus." Das Gesicht wenig gedunsen. Herz und Lungen frei. Milz nicht palpabel. Hochgradige Abmagerung beider unterer Extremitäten. Das rechte Kniegelenk stark aufgetrieben. Ballottement der Patella und prall elastische Konsistenz des Gelenkergusses. Das rechte Fussgelenk ödematös durchtränkt und unförmig. Gehen nur am Stock möglich. Gewicht $52^1/_2$ kg. Im Urin 3 pM. Albumen; reichliche hyaline und körnchenbesetzte Zylinder; Nierenepithelien. Wassermann negativ. Pirquet ++. Blutstatus o. B.

Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenks: Unregelmässige Knochenvorsprünge an den Kondylen des Femur und der Tibia. Gelenkspalt getrübt. Patella abgehoben. — Während der Untersuchung stellt sich plötzlich ein Tic im Gebiet des rechten Sternokleidomastoideus, des Kukullaris, Splenius, der Scaleni und der tiefen Halsmuskeln der rechten Seite ein. Das Gesicht wird nach links und oben gewendet, das rechte Ohr dem rechten Schlüsselbein genähert.

Margarete B., jüngste unverheiratete Tochter, 23 Jahre alt. Als Kind gesund. Mit 14 Jahren gleichzeitig Schmerzen in der rechten Ferse und im linken Knie. Im letzteren Gelenk stellten sich darnach seltene kommende und gehende Anschwellungen ein. Vom 15. bis 18. Lebensjahr Beschwerden und Steifigkeit im linken Hüftgelenk. Von da an frei von jedem Symptom. Zur Zeit an den Gelenken nichts nachweisbar.

III.

Patient Robert B. war mehrere Monate bei uns. Sein Gelenkleiden hatte mit 14 Jahren begonnen. (Der frühe Anfang während und nach der Pubertät zeichnet alle Geschwister aus.) Der Typus seiner Schwellungen war irregulär. Sie setzten sogar Jahre aus; während unserer Beobachtungszeit verschwand der bestehende rechtsseitige Hydrops genus einmal, aber unvollständig, kam wieder zurück und war nach einer Punktion des Gelenks (s. u.) bald von neuem dauernd vorhanden. Auch das rechte Fussgelenk schwoll einmal spontan ab, um sich wieder zu füllen. Man gewann den Eindruck, als ob mit zunehmender Prostration (der der Patient schliesslich anheim fiel) die Oedeme Tendenz zu längerem und hartnäckigerem Persistieren zeigten, den Charakter des „Flüchtigen" ganz verloren, um quasi den des „Kachektischen" anzunehmen. Den Hauptanlass zu dem schweren körperlichen Verfall bot offenbar die chronische Nephritis, die unverändert seit der Aufnahme bestand, sowie der im höchsten Grade erschöpfende Halsmuskeltic. Während ein ebenfalls sehr lästiger Kiefermuskelkrampf (offenbar reflektorisch infolge Exsudation in die Kiefergelenke entstanden) sich durch mechanische Erweiterung der Zahnspalten schliesslich ganz beseitigen liess, bot



ersterer der Therapie die grössten Widerstände. Abhängigkeit der Gelenkschwellungen vom Tic oder umgekehrt habe ich nicht beobachtet. Psychische Erregung steigerte ihn ungemein. Seit wann die Nephritis aufgetreten war, konnte ich nicht feststellen. Ich lasse einige Daten aus der Krankengeschichte folgen.

23. 8. 15. In den letzten Tagen purinfreie Kost. Subjektiv fühlt sich Patient dabei wohl. Das rechte Knie scheint weniger aufgetrieben, das rechte Fussgelenk seit einiger Zeit dauernd in Schwellung. Die grosse Blässe und Apathie fallen auf. Urinbefund unverändert. 30. 8. 15. Die Infiltration im rechten Fussgelenk spurlos verschwunden. 6. 9. 15. Patient klagt über heftigste Schmerzen im rechten Halsmuskelgebiet. Tic vermehrt. Punktion des rechten Knies ergibt 50 ccm weisslich trüben, fadenziehenden Inhalts. Mikroskopisch: Lymphozyten, Leukozyten, keine Harnsäurekristalle. (Harnsäurebestimmung s. u.) Kultur steril. 17. 9. 15. Exzessives Auftreten des Tic. Urinbefund unverändert. Reststickstoff im Blut 47,6 mg pCt. 8. 10. 15. Patient verschlechtert sich zusehends. Höchste Abmagerung der Extremitäten. Der Tic war in den letzten Wochen unerträglich und nur durch grosse Morphiumdosen zu lindern. — Patient verlässt auf eigenen Wunsch das Krankenhaus.

Bei der zweitältesten Schwester des Patienten, Bertha B., trat uns der Hydrops genus sozusagen in reinerer Form entgegen; zwar auf dem Boden einer allgemein asthenischen Konstitution, ähnlich wie sie der Bruder hatte, aber ohne von anderen Organerkrankungen begleitet zu sein. Der Urin war frei von Albumen. Frühzeitiger Beginn des Leidens, Bevorzugung des rechten Knies, regelmässiger, in letzter Zeit gehäufter Typus der Schwellungen waren die Charakteristika. Entferntere Gelenke (Schulter, Hand, Halswirbel) hatten sich ebenfalls wie bei Robert B. in späteren Jahren mit beteiligt und gaben dem Leiden etwas Ubiquitäres. Während ihres 14tägigen Krankenhausaufenthaltes hatten wir Gelegenheit, einen typischen Kniegelenkserguss zu beobachten. Die Menses fielen ebenfalls in den Krankenhausaufenthalt hinein; beide Erscheinungen liefen nebeneinander her, ohne sich gegenseitig zu beeinflussen.

Die jüngste Schwester Margarete B. zeigte bei der Inspektion keine Gelenkerkrankung. Anamnestisch bestanden solche bis vor 9 Jahren, und zwar ebenfalls Knieschwellungen flüchtiger Natur.

Die älteste Tochter, Frau B. E., hat nie über Gelenkleiden geklagt. Auffällig ist die seit dem 20. Jahre bei ihr aufgetretene Urtikaria, ein Exanthem, das mit den verschiedensten vasoneurotischen Affektionen in Zusammenhang gebracht wird (exsudative Diathese). Man kann wohl auch bei dieser Patientin eine Labilität der Vasomotoren, die sich auch auf ihre Tochter übertragen hat, annehmen. Der periodische Charakter ihrer Hemikranieanfälle legt die Vermutung cerebraler Gefässattacken, vorübergehender Natur, vielleicht verbunden mit Exsudation in die Meningen, nahe. In diesem Sinne habe ich oben von Aequivalenten der periodischen Gelenkergüsse gesprochen. Was die einmalige akute Knie- und Fingergelenkserkrankung der Mutter betrifft, so möchte ich sie weder für gichtisch, noch für hydropisch in unserem Sinne halten, — letzterem widerspräche ja auch ihr einmaliges Auftreten — vielmehr für eine Periarthritis chronica destruens [Umber (10)]; hierzu bestimmt mich vor allem der Umstand, dass unser Röntgenbild mit dem von



Umber (11) publizierten identisch erscheint, namentlich was den periartikulären Sitz der Erkrankung, die Abbiegung der Phalangen und ihre Verkeilungen betrifft. Auch der von Umber hervorgehobene häufig beobachtete Zusammenhang des meist symmetrischen Leidens mit der weiblichen Menopause trifft für unsere Patientin zu.

IV.

Weiterhin suchte ich festzustellen, ob in unseren Fällen ein Zusammenhang des Hydrops intermittens mit der Gicht besteht. Ich möchte vorausschicken, dass wir bei unseren Patienten Lues und Tuberkulose von vornherein ausgeschlossen haben. Es war weder klinisch noch anamnestisch ein Anhaltspunkt zur Annahme dieser Aetiologie vorhanden.

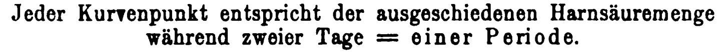
Die charakteristischen Veränderungen, die die Harnsäurekurve des anfallsfreien Gichtikers nach Belastung mit Purinbasen erfährt, sind bekannt. Es lag von jeher nahe, in Hinblick auf das ätiologische Dunkel so vieler chronischer Arthritiden, nach und nach die verschiedensten Gelenkaffektionen in den Bereich solcher Stoffwechseluntersuchungen zu ziehen. Es ist das auch in reichstem Maasse geschehen. Man ging dann über das Gebiet arthritischer Prozesse immer weiter hinaus und zog scheinbar fernliegende Affektionen heran, mit dem überraschenden Resultat, dass sich Störungen im Purinstoffwechsel auch bei einer Anzahl solcher Affektionen finden liessen, die man nicht ohne weiteres als gichtisch bezeichnen kann. So hat Lindemann (l. c.) auf unserer Abteilung neben gichtsuspekten Fällen, die er durch die Purinprobe als gichtisch sicherstellte, auch bei Erythema nodosum, Purpura haemorrhagica, Psoriasis, Migräne, juvenilem Asthma, exsudativer Diathese usw. Störungen mehr weniger typischer Art im Kurvenbild beobachtet. Er sagt aber selbst, dass die Frage, ob in solchen Fällen die Purinstoffwechselstörung nur symptomatischer oder eventuell pathognomonischer Natur ist, durch seine Untersuchungen nicht gelöst werde. Das ist meines Erachtens auch eine mit Recht offen gebliebene Frage. Man wird sich schwerlich dazu entschliessen, diese Fälle um ihrer gichtähnlichen Kurven willen als „gichtisch“ zu bezeichnen; man wird höchstens von vasoneurotischen Komplexen (exsudative Diathese, juveniles Asthma, Hemikranie) mit begleitenden Störungen im Purinstoffwechsel sprechen. Auch die echte Gicht, namentlich die hereditäre, kommt auf dem Boden der neuropathischen Konstitution sehr häufig vor [Umber (11)]; Lindemann erwähnt einen Patienten mit echter Gicht (Grosszehenanfall) und typischem Quincke'schen Oedem. Offenbar stehen Arthritis urica und vasoneurotische Disposition in sehr engen Beziehungen zueinander, die sich klinisch und pathochemisch manifestieren können. Ich erwähne, dass die Gicht sogar als „selbständige Neurose“ mit einem Zentrum in der Medulla oblongata [Duckworth, zitiert nach Umber (11)] aufgefasst worden ist.

Bei den an meinen Patienten vorgenommenen Purinstoffwechseluntersuchungen habe ich ebenfalls der Gichtkurve nah verwandte Bilder gefunden, auf die ich nun eingehen möchte.

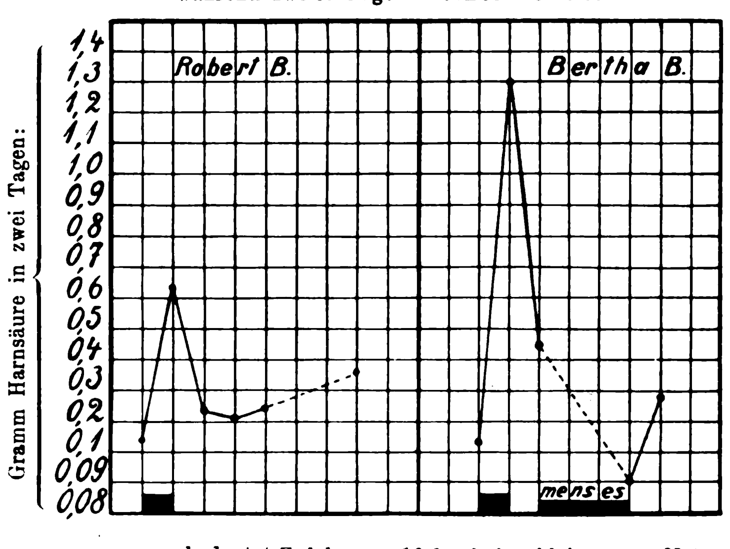


Die Technik der Versuche war die auf der ersten inneren Abteilung unseres Krankenhauses übliche. Den allgemeinen Forderungen, wie Aussetzen jeglicher Medikamente, Bettruhe während ihrer Dauer usw. wurde genau entsprochen. Fieber war nicht vorhanden; die purinfreie Kost wurde gerne gegessen, gab also nicht Veranlassung zu „Hungerwerten" im Kurvenbild.

Die Versuche erstreckten sich bei Robert B. über 6, bei Bertha B. über 5 Perioden zu je 2 Tagen. In die zweite Periode fiel beidemale die Belastung mit einer (über 2 Tage in fünf Dosen zu 2,0 verteilten) Gabe von 10,0 g hefenukleinsaurem Natron. Am Ende einer jeden Periode geschah die Untersuchung auf Harnsäure.[1]) Die gefundenen Werte entsprachen somit 2 × 24stündigen Urinmengen; die Durchschnittswerte beim Normalen in 24 Stunden — bekanntlich ist der endogene Harnsäurewert eine individuelle Konstante — müssen demnach zum Vergleich verdoppelt werden (anstatt 0,3—0,5 etwa 0,6—1,0). Unter dieser Voraussetzung fallen die abnorm niedrigen Zahlen, die in den ersten Perioden ermittelt wurden, auf (siehe Kurven).



Jeder Kurvenpunkt entspricht der ausgeschiedenen Harnsäuremenge während zweier Tage = einer Periode.



■ bedeutet Zufuhr von 10,0 g hefenukleinsaurem Natron innerhalb zweier Tage (in 5 Dosen zu 2,0 g).

Sie entsprechen nach der geschilderten Versuchsanordnung, Harnsäurewerten nach 2 × 24stündiger purinfreier Kost und gleichen sich bemerkenswerterweise fast vollständig (0,15 bei Robert B.; 0,14 bei seiner Schwester). Bei dieser auffälligen Uebereinstimmung wird der Einwand eines Untersuchungsfehlers nicht erhoben werden können. Viel-

1) Im chemischen Institut des Krankenhauses (Prof. Löb †). Die Methode war die Folin'sche.



mehr dürften wir hier wirklich jene tiefen endogenen Depressionswerte vor uns haben, wie sie von Umber (l. c.) beim Hungernden festgestellt wurden, und wie sie — nach dem gleichen Autor — charakteristisch sind für den Gichtiker der anfallsfreien Zeit. — Es ist weiterhin die dazu im Gegensatz stehende, so ganz ungleiche Ausscheidungsgrösse bei den zwei Geschwistern nach der zweiten, belastenden Periode von Interesse. Robert B. scheidet nämlich die Hälfte — fast mathematisch genau, 0,62 gegen 1,29 — an Harnsäure aus wie seine Schwester; das könnte eine „gichtische“ Retention in der 2. Periode bedeuten, die sehr lebhaft mit dem schönen Ausscheidungswert der Schwester kontrastiert. Allein es erhebt sich die Frage, ob diese Retention unter allen Umständen auf Störungen im Purinstoffwechsel zu beziehen ist. Man darf nämlich — und hierauf möchte ich vor Besprechung der weiteren Perioden kurz eingehen — die Nephritis des männlichen Patienten nicht ausser Acht lassen, deutlicher gesagt, ihren „harnsäureretinierenden“ Einfluss. (Von einer reinen Gichtniere im anatomischen Sinne zu reden, hielt ich mich nicht für berechtigt; eine solche Diagnose wird intra vitam überhaupt nur den Wert einer wahrscheinlichen haben können. Ueber die Genese und den Zeitpunkt des Eintritts der Nephritis wissen wir in unserem Falle garnichts Näheres; ich bin geneigt, sie als akzidentellen Faktor im Krankheitsbild aufzufassen.) Wie dem auch sei, ihren Einfluss auf die Harnsäureausscheidung könnte sie in dem Sinne geltend gemacht haben, dass sie in der II. Periode eine vollständige Ausscheidung des belastenden Plus an exogener Harnsäure infolge Parenchymläsion verhinderte, so dass gegenüber der nierengesunden Schwester kleinere (in unserem Falle nur halbe) Ausscheidungsquanten resultiert hätten. Um nun die völlig gleichen und so eigentümlich tiefen endogenen Werte der I. Periode bei beiden Geschwistern epikritisch in Einklang zu bringen, müsste man weiter annehmen, dass die Nieren von Robert B. zur Ausscheidung der endogenen Harnsäuremenge grade noch suffizient genug gewesen seien, und dass sich ihre Insuffizienz im Ausscheidungsvermögen erst nach Belastung mit exogenem Material in dem deutlichen Zurückbleiben der Kurve der II. Periode gegenüber der der Schwester manifestiert hätte. Diese Betrachtungsweise ändert natürlich nichts an der Tatsache, dass die nierengesunde Schwester durchaus gichtische Depressionswerte in der endogenen Phase aufweist. Diese Werte geben sogar m. E. einen deutlichen Fingerzeig, wie diejenigen des Bruders zustandegekommen und aufzufassen sind: offenbar infolge Störungen im Purinstoffwechsel. Darin liegt, im Verein mit den gleich zu besprechenden weiteren Perioden, ihre Bedeutung für die allgemeine Tatsache, dass ein angioneurotisches Gelenkleiden, wie es der intermittierende Hydrops genus doch wohl darstellt, mit Besonderheiten im Purinstoffwechsel einhergehen kann, die der Gicht entsprechen. Dabei mag man bei der Wertung der II. Periode des Bruders mit Recht oder Unrecht die Nephritis für die Harnsäureretention verantwortlich machen, an dieser Gesamtauffassung ändert sich nichts, im Gegenteil, sie gewinnt an Boden, wenn wir

weiterhin die III. Periode von Robert B. betrachten, in welcher sich die Ausscheidungskurve nicht, wie erwartet, zur endogenen Anfangstiefe herabsenkt, vielmehr bei 0,25 stehen bleibt und diesen Punkt ziemlich genau auch in einer IV. (0,21) und V. (0,25) Periode einhält. Die Urine der VI. und VII. Periode wurden aus äusseren Gründen nicht untersucht[1]), die purinfreie Kost aber weiter streng durchgeführt. In einer VIII. Periode stieg darnach die Kurve wieder bis zu 0,36; d. h., wir treffen ungefähr 10 Tage nach der Belastung nicht nur noch keine Rückkehr zum endogenen Wert, sondern sogar eine doppelt so grosse Ausscheidung wie in der ersten Phase. Man erkennt unschwer, dass es sich hierbei um Verschleppungszahlen handelt, die in ihrem Schwanken, und namentlich in ihrem unmotivierten Aufschnellen (in der VIII. Periode) charakteristisch für die Arthritis urica sind, und durch die Nephritis allein so nie zustandegekommen, höchstens durch sie modifiziert sein könnten. Hierbei stützt uns weiter die Betrachtung der III. Periode der Schwester, die gleichfalls eine Verschleppung, aber von noch grösserer Prägnanz darbietet (0,45 gegenüber endogen 0,14). — — Die Hinweise zur echten Gichtikerkurve der anfallsfreien Zeit — nach Belastung — fehlen also in keiner Periode unserer Patienten, und ich wiederhole nochmals, dass gerade das Kurvenbild der nierengesunden Schwester aufschlussgebend für dasjenige des Bruders ist, das sonst allein, ohne diese Stütze, in dem Maasse mehrdeutig erscheinen müsste, als man seiner komplizierenden Nephritis Bedeutung beizumessen geneigt ist. Zu erwähnen bleibt noch, dass nach der III. Periode von Berta B. die Menses einsetzten und eine IV. und V. (punktierte Linie) nicht zur Harnsäurebestimmung herangezogen wurden, um Fehlerquellen durch einen sanguinolenten resp. leukozytenreicheren Harn zu vermeiden. Nach Ablauf der Menses ergab eine VI. Periode den abnormen Wert von 0,09, der unter der endogenen Zahl der I. Periode liegt und vielleicht jenes zuerst von Lindemann (l. c.) beobachtete postmenstruelle Harnsäuredepressionsstadium darstellt, dessen Ursachen noch ungeklärt sind. In einer weiteren VII. Periode erhob sich die Kurve bis 0,29, was wieder einer späten Verschleppung gleichkommt.

Dies die Harnsäurewerte bei den zwei Patienten mit klinisch manifesten Gelenkerscheinungen. Bei den anderen Schwestern waren Stoffwechselanalysen aus äusseren Gründen nicht möglich. — Von einer diagnostischen Harnsäureinjektion bei Robert B. wurde wegen der Nephritis abgesehen. —

Von weiteren Untersuchungen, die wir bei unseren Patienten vorgenommen haben, erwähne ich die Bestimmung der Harnsäure im Kniepunktat; sie betrug 2,2 mg pCt.; ferner die Bestimmung des Blutharnsäurespiegels; bei Robert B. 3 mg pCt., bei Berta B. 2,4 mg pCt. Auf diese letzteren Zahlen, die ebensowenig wie der des Kniepunktats „gichtisch" erhöht sind, ist einmal wegen der geringen Zuverlässigkeit der heutigen Methoden zur Bestimmung der Blutharnsäure kein besonderer Wert gelegt worden, dann auch deshalb, weil im Blut purinfrei ernährter

1) In der Kurve durch eine punktierte Linie angedeutet.



normaler Menschen quantitative Harnsäurewerte gefunden wurden, die diejenigen purinfrei ernährter Gichtiker sogar übertrafen.

Ich rekapituliere zum Schluss, dass eine, soweit ich nachweisen konnte, bisher noch nicht beschriebene familiäre Form des intermittierenden Hydrops genus bei uns zur Beobachtung kam. Bei zwei Geschwistern bestanden manifeste Erscheinungen, allerdings von ganz verschiedener klinischer Valenz, eine dritte Schwester war zur Zeit frei, eine vierte litt an periodischen Migräneattacken, die man wohl als Aequivalente der geschwisterlichen Gelenkschwellungen auffassen darf. — Die Erkrankung der Mutter wurde als Periarthritis destruens gedeutet, steht somit unserem Bilde nicht unmittelbar nahe.

Der intermittierende Hydrops genus gehört, was Klinik und Symptomenbild betrifft, zu den als „flüchtige periodische Oedeme" seit langem bekannten Gefässneurosen; das familiäre Moment findet hierbei wiederum sein Analogon in den in der Literatur beschriebenen Fällen von familiärem flüchtigem Hautödem. — Der bisherigen Auffassung, dass die Genese des Leidens eine vasoneurotische ist, möchte auch ich mich anschliessen; besonders hierfür sprechen der schwere Akzessorius-Tic, ein Stigma neuropathischer Familien (Oppenheim), die Hemikranieanfälle, die Urtikaria bei Mutter und Tochter.

Stoffwechseluntersuchungen bei zwei unserer Patienten stellten bei Beiden das Bestehen von Störungen in der Harnsäureausscheidung im Urin fest, wie sie im allgemeinen bei der echten Gicht gefunden werden, neuerdings aber auch bei mannigfachen nervösen und exanthematösen Erkrankungen nachgewiesen worden sind (Lindemann). Auffallend waren bei Beiden die tiefen endogenen Werte, sowie Verschleppungen des eingeführten Materials an Purinbasen weit über die belastende Phase hinaus.

Ausserdem wurde bei dem einen Patienten eine schwere Nephritis konstatiert, die möglicherweise eine Retention in der II. Periode veranlasst, resp. eine wirklich bestehende noch verstärkt haben könnte. Hiervon abgesehen, wiesen aber der endogene Wert bei diesem Patienten, sowie derjenige bei der nierengesunden Schwester durchaus gichtische Charakteristika auf, so dass Störungen im Purinstoffwechsel bei beiden Geschwistern mit Sicherheit anzunehmen sind. Klinisch wurden keine Zeichen für Gicht gefunden, auch nicht für larvierte (Goldscheider). Blut- und Exsudatharnsäurespiegel waren normal.

Literaturverzeichnis.

1. Schlesinger, H., Hydrops hypostrophos und Hydrops articulorum intermittens. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. 1900. 5. Bd.
2. Fiedler, Zur Kasuistik der typischen Gelenkanschwellung. Deutsche med. Wochenschr. 1881. Nr. 31.
3. Schlesinger, H., Ueber die familiäre Form des akuten zirkumskripten Oedems. Wiener klin. Wochenschr. 1898. Nr. 14.
4. Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 6. Aufl. 1913.



5. Féré, Notes sur quelques cas de l'hydarthrose intermittente névropathique. Revue de Chir. 1898. p. 616.
6. Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. 2. Aufl. 1912.
7. His, W., Angioneurotische Oedeme und intermittierende Gelenkschwellung auf gichtischer Grundlage. Charité-Ann. 12. Jahrg.
8. Grandidier, Ueber Hydrops genus intermittens. Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 266.
9. Lindemann, A., Zur Frage der Stoffwechselerkrankungen etc. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 15. Bd. 1914.
10. Umber, Akute und chronische Gelenkerkrankungen. Handb. d. ges. Therapie (Penzoldt u. Stintzig). 5. Aufl. 1914.
11. Umber, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl. 1914.



XIII.

Aus dem k. k. serotherapeutischen Institut in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf).

Zytotoxische und zytolytische Eigenschaften des Blutserums nach Injektion von Gehirnsubstanz.

(Ein Beitrag zur Beantwortung der Frage, ob die passive Immunisierung bei Lyssa mit Gemischen von Serum mit Gehirnsubstanz statthaft sei.)

Von

Prof. Dr. **Ernst Přibram** und cand. med. **Erwin Pulay.**

A. Marie[1]) hat vorgeschlagen, bei Behandlung der Lyssa die Mischung einer Emulsion von Virus fixe (medulla obl. eines Passagekaninchens) mit einem mit einer solchen Emulsion gewonnenen Immunserum (Lyssaantiserum) zur Behandlung von Personen zu verwenden, welche von wutverdächtigen Tieren gebissen wurden. Das Serum, das Marie verwendete, stammte vom Hammel. Im Auftrage Hofrat Paltauf's wurde im serotherapeutischen Institute ein Pferd („Remonte") durch mehrere Jahre mit Virus fixe behandelt und das gewonnene Serum bei der Behandlung mit einem nach Marie hergestellten Gemisch im hiesigen Lyssainstitut verwendet. Dabei stellte es sich heraus, dass diese Behandlung in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen recht unangenehme Nebenwirkungen zeitigte. Unter 29 mit der Mischung (Virus fixe und Immunserum) behandelten Fällen trat 15 mal eine sehr intensive lokale Reaktion auf; in 7 dieser Fälle bestand sie in einem ausgedehnten Erythem, das sich weit über die Injektionsstelle an der Bauchwand ausbreitete und sogar auf die Brust und auf den Oberschenkel übergriff, in 8 andern Fällen entstand sogar ein meist ödematöses oder indurierendes Infiltrat, so dass die Behandlung sistiert werden musste. Dabei schien es, als ob mit fortschreitender Immunisierung des Pferdes Remonte, d. h. bei Verwendung von Aderlässen späteren Datums die Heftigkeit der Reaktion grösser war als in den ersten zur Beobachtung gelangenden Fällen.

Diese Beobachtungen gaben zu der Vermutung Anlass, dass die genannten Reaktionen mit der Immunisierung des Pferdes in einem Zusammenhang stünden, und dass es sich hier um die Wirkung der bei

1) A. Marie, Immunisation par des mélanges de virus rabique et de sérum antirabique. C. R. Soc. Biol. Nov. 1902; ibid. Juin 1904; Annales de l'Inst. Pasteur XVIII, 1, 1905; XXII, 271, 1908; Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsf. 1. Erg.-Bd. S. 436, 1911.



Immunisierung mit Gehirn und Rückenmark entstehenden neurotoxischen Komponente handeln könnte, durch welche Spaltprodukte aus der verwendeten Nervensubstanz frei werden, welche die Nebenwirkungen hervorrufen. Hofrat Paltauf stellte also die Frage zur Diskussion, ob bei der Einwirkung von Lyssaimmunserum auf (normales) Nervengewebe oder Gehirn vom Kaninchen durch Zytolyse Produkte entstehen, welche in vitro nachweisbar sind und, subkutan injiziert, lokal toxische Wirkungen zu entfalten imstande sind.

Dieser Anregung folgend zerfallen demnach unsere Untersuchungen in 3 Gruppen:

I. Untersuchung der zytolytischen Eigenschaften eines mit Kaninchenhirn (Virus fixe) hergestellten Serums in vitro,

II. Untersuchung der zytolytischen (zytotoxischen) Eigenschaften dieses Serums in vivo,

III. Wirkung der bei der Behandlung von Kaninchenhirn mit dem erwähnten Serum entstehenden Produkte im Tierkörper, insbesondere bei subkutaner Injektion.

I. Untersuchung der zytolysierenden Eigenschaften eines mit Kaninchenhirn hergestellten Serums in vitro.

Nach Abderhalden's[1]) Untersuchungen konnten wir einen fermentativen Abbau von Gehirnsubstanzen durch das mit diesen gewonnene Serum von vornherein erwarten. Experimentelle Versuche in dieser Richtung hat Abderhalden, wie er angibt (l. c. S. 256) „bereits angestellt und gute Resultate erhalten". Da solche Versuche unseres Wissens nicht ausführlich mitgeteilt wurden[2]) und für die vorliegenden Untersuchungen von prinzipieller Bedeutung sind, wollen wir ihnen hier einen grösseren Platz einräumen. Die Versuchsanordnung wurde genau nach den Vorschriften Abderhalden's eingehalten. Das Serum entstammte einem Pferde („Remonte"), welches über 1 Jahr lang mit dem Gehirn von Kaninchen[3]) injiziert worden war („Remonteserum"); als Kontrolle dienten Sera von nicht vorbehandelten Pferden. Das zur Prüfung verwendete Gehirn stammte von einem Kaninchen, das entblutet worden war. Sehr wichtig ist es, wie wir uns auch selbst überzeugen konnten, dass das zu prüfende Organ absolut blutfrei und lymphfrei gewaschen wird (Abderhalden, l. c. S. 237). Da wir es in unserem Falle mit sehr lipoidreichem Gewebe zu tun hatten, wurden die Organe mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhlet-Apparat extrahiert (Abderhalden, l. c. S. 236). Nachdem das Gehirn vollkommen blutfrei gewaschen war, wurde das Eiweiss durch 5 Minuten langes energisches Auskochen in der

1) E. Abderhalden, Abwehrfermente, 4. Aufl. 1914.

2) Ueber die klinischen Untersuchungen mit Hilfe des Abderhalden'schen Dialysierverfahrens in der Psychiatrie vgl. Abderhalden l. c. (Lit.)

3) Aus den in der Einleitung erwähnten Gründen waren die Kaninchen, von welchen das Gehirn stammte, mit Lyssa infiziert worden.



fünffachen Wassermenge fein verteilten Substrates koaguliert, was so oft wiederholt wurde, bis sich der Brei als absolut frei von auskochbaren mit Ninhydrin reagierenden Stoffen erwies. Der so gewonnene Gehirnbrei wurde nun einmal mit dem Serum vom Pferde Remonte, das andere Mal mit normalem Pferdeserum angesetzt und mit Toluol überschichtet (Bruttemperatur).

Die Versuche ergaben folgende Resultate:

Laufende Nummer	Datum 1914	Seruminjektion (5 ccm)	Hirnemulsion (Kaninchen)	Ninhydrinprobe im Dialysat nach 16 Stunden
1	30. 5.	Pferd Remonte, Aderlass Mai 1912 .	5 ccm	positiv
		Normales Pferd	do.	negativ
		Pferd Remonte (Mai 1912)	ohne Emulsion	do.
		Normales Pferd	do.	do.
2	20. 6.	Pferd Remonte, Aderlass Januar 1914	5 ccm	positiv
		Normales Pferd („Tube“)	do.	negativ
		Remonte (Januar 1914)	ohne Emulsion	do.
		Normales Pferd („Tube“)	do.	do.
3	2. 7.	Remonte, Aderlass März 1914 . .	5 ccm	positiv
		Normales Pferd (Streptokokkenserum)	do.	negativ
		Remonte (März 1914)	ohne Emulsion	do.
		Normales Pferd (Streptokokkenserum)	do.	do.

Alle diese Untersuchungen zeigen eindeutig, dass das Serum des mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes Kaninchenhirn abbaut. Dieser Abbau betrifft die Eiweisskörper des genannten Organes; ob auch die Lipoide des Gehirns angegriffen werden, möge späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. ebenso soll später festgestellt werden, ob es sich hier um einen für Kaninchenhirn spezifischen Abbau handelt, oder ob auch Gehirn anderer Tierarten in ähnlicher Weise beeinflusst wird[1]). Die Frage, ob andere Organe von einem derartigen Immunserum abgebaut werden, lässt sich mit Hilfe des Remonteserums nicht entscheiden, da bei der Vorbehandlung des Pferdes Remonte, die zunächst einem andern Zwecke gedient hatte, die zur Injektion verwendete Gehirnsubstanz nicht blutfrei gewaschen war. Jedenfalls zeigte dieses Serum starke hämagglutinierende Eigenschaften für Kaninchenblut, nach Zusatz von Komplement ebenso starke hämolysierende.

II. Untersuchungen der biologischen Wirkungen des Remonteserums im Tierversuch (Serum ohne Zusatz von Nervensubstanz).

a) Subkutane Injektion:

Von drei Kaninchen wurden zwei mit je 10 ccm Remonteserum injiziert (subkutan, Rücken), das dritte mit dem Serum eines nicht vorbehandelten Pferdes.

1) Die einschlägigen Untersuchungen wurden durch den Ausbruch des Krieges verhindert; da sie mit den vorliegenden Untersuchungen in keinem direkten Zusammenhange stehen, können sie an den hier gewonnenen Ergebnissen nichts ändern.



Kaninchen Nummer	Injektion von 10 ccm subkutan	Datum der Injektion	Befund nach 4 Tagen:
704	Remonteserum	25. 10. 1913	Starker Haarausfall an der Bauchseite (Senkung des injizierten Serums). Nach einiger Zeit zunehmende Nekrose, bis ein handtellergrosser Substanzverlust in die tiefen Hautpartieen erfolgt.
709	do.	25. 10. 1913	Tot. Sektionsprotokoll: Fibrinöse Auflagerungen auf der Bauchhaut, die mit seröser Flüssigkeit imbibiert ist; die seröse Flüssigkeit des Infiltrates gibt mit Präzipitin für Pferdeserum einen flockigen Niederschlag. Keine Veränderungen der inneren Organe. Lungen intensiv gerötet.
724	Normales Pferdeserum	25. 10. 1913	Leichtes strangförmiges Infiltrat auf der Bauchseite, das sich glatt resorbiert.
1997	Remonteserum (5 ccm) (Bauchseite)	16. 4. 1915	Nach 24 Stunden Rötung, Schwellung, Oedem; nach 3 Tagen: entzündliches Infiltrat, das die ganze Brust- und Bauchseite einnimmt; nach 5 Tagen: Exstirpation der Haut. Befund: ausgedehntes Infiltrat des Unterhautzellgewebes, sulzighämorrhagisches Oedem, Faszie intakt.

b) Intrakutane Injektion (rasierte Bauchhaut):

Kaninchen Nummer	Datum der Injektion	Injektionsstelle	Befund nach 24 Stunden:
705	17. 7. 1914	Rechts: Remonteserum.	
		Oben: Nativ	Heftige Reaktion (Entzündung).
		Mitte: 1 : 3	Deutlich entzündlicher Hof.
		Unten: 1 : 10	Schwache Hofbildung.
		Links: Normales Pferdeserum	
		Oben: Nativ	Keine Reaktion.
		Mitte: 1 : 3	do.
		Unten: 1 : 10	do.

Man kann mit Hilfe dieser Methode (intrakutane Injektion) die Wirksamkeit eines derartigen Serums prüfen und verschiedener Sera oder Aderlässe miteinander vergleichen.

c) Intraperitoneale Injektion:

Kaninchen Nummer	Injektion von 10 ccm intraperitoneal	Befund
1497	Remonteserum (Aderlass 27. 3. 1912)	Reaktionslos
482	Remonteserum (Aderlass 26. 11. 1913)	do.

Es zeigt sich in diesen Versuchen, dass die intraperitoneale Injektion des Remonteserums keinerlei Erscheinungen hervorzurufen imstande ist. Der Grund dürfte in der raschen Resorption liegen und darin, dass das Serum nur bei langdauernder örtlicher Einwirkung seine zellschädigende Wirkung zu entfalten vermag.



Für die weiteren Untersuchungen war es wichtig, zu erfahren, ob die Wirkung auf Kaninchenhaut spezifisch ist, in welchem Falle die folgenden Untersuchungen (III) an einer anderen Tierart ausgeführt werden konnten. Es wurden aus diesem Grunde Meerschweinchen mit Remonteserum injiziert.

Meerschw. Nummer	Remonteserum, subkutan, 5 ccm	Datum der Injektion	Befund
11	Aderlass 27. 3. 1912	26. 3. 1915	Strangförmiges Infiltrat, das sich nach einigen Tagen resorbiert.
12	Aderlass 26. 11. 1913	16. 4. 1915	Kleines Infiltrat, das sich bald resorbiert.

Der Versuch zeigt, dass das Serum für Meerschweinchen keine andere Wirkung hat, als das unbehandelter Pferde (normales Pferdeserum).

III. Wirkung der Mischung des Remonteserums mit Gehirnsubstanz im Tierkörper.

Die erste Gruppe unserer Untersuchungen zeigte, dass Kaninchenhirnsubstanz durch das mit Kaninchenhirn gewonnene Serum abgebaut wird. Es war nun die Hauptfrage zu beantworten, ob diese Abbauprodukte im Organismus zellschädigende Wirkungen haben. Aus der II. Vorfrage hatte sich ergeben, dass das Serum des Pferdes Remonte allein bereits zytotoxische Wirkungen im Kaninchenkörper auszulösen imstande ist, die sich in intensiver lokaler Zellschädigung äussern. Solche fehlten jedoch im Meerschweinchen, das geht aus den in der II. Reihe ausgeführten letzten Versuchen über die Spezifität der toxischen Wirkung des Remonteserums für Kaninchen hervor, da Meerschweinchen mit diesem Serum behandelt, nicht geschädigt werden.

Versuchsanordung: Eine vom Kaninchen stammende Gehirnemulsion wurde in zwei gleiche Teile geteilt, ein Teil wurde mit 2 ccm Serum vom Pferd Remonte (Aderl. 19. VI. 1912) $^1/_2$ Std. bei 37° C digeriert. Zur Kontrolle diente die zweite Portion der Emulsion, welche mit Pferdeserum eines nicht vorbehandelten Pferdes in gleicher Weise digeriert wurde. Mit je 2 ccm dieser Serum-Hirn-Emulsionen wurden nun 4 Meerschweinchen subkutan gespritzt.

Nr.	Datum 1913	Meerschw. Nummer	Subkutane Injektion der Mischung (je 2 ccm)	Befund
1	4. 11.	A	Remonteserum und Kaninchenhirn	Stirbt nach 1 Stunde.
		B	Norm. Pferdeserum u. Kaninchenhirn	Keine Erscheinungen.

Der Versuch wurde mit den gleichen Mengen wiederholt, nachdem sie 5 Stunden lang unter Toluolzusatz bei 37° digeriert worden waren.

Nr.	Datum 1913	Meerschw. Nummer	Subkutane Injektion der Mischung (je 2 ccm)	Befund
2	4. 11.	II	Remonteserum und Kaninchenhirn	Nach 12 Stunden moribund stirbt.
		I	Norm. Pferdeserum u. Kaninchenhirn	Keine Erscheinungen.

Der Versuch wurde wiederholt mit dem Remonteserum eines anderen Aderlasses und einem anderen Pferdeserum (5 Std. bei 37°).

Nr.	Datum 1913	Meerschw. Nummer	Subkutane Injektion der Mischung (2 ccm)	Befund
3	5. 11.	VII	Remonteserum (Aderlass 8. 5. 1912) und Kaninchenhirn	Nach 24 Stunden tot.
		VIII	Norm. Pferdeserum u. Kaninchenhirn	Nach 24 Stunden gesund, stirbt nach einigen Tagen.

Nr.	Datum 1913	Meerschw. Nummer	Subkutane Injektion der Mischung (1 ccm)	Befund
4	11. 11.	690	Remonteserum und Kaninchenhirn	Nach 24 Std. schwerkrank, stirbt nach 3 Tagen.
		691	Norm. Pferdeserum u. Kaninchenhirn	Keine Erscheinungen.

Die Sektion ergab bei allen mit der Mischung Remonteserum und Kaninchenhirn behandelten Meerschweinchen Infiltrate des subkutanen Bindegewebes der Bauchhaut. An den inneren Organen keine Veränderungen.

Erwähnt sei noch ein Versuch an Mäusen mit dem gleichen Resultat:

Nr.	Datum 1913	Maus	Subkutane Injektion der Mischung (1 ccm)	Befund
5	11. 11.	Rot. Kopf	Remonteserum und Kaninchenhirn	Nach 24 Stunden tot.
		Unbez.	Norm. Pferdeserum u. Kaninchenhirn	Keine Erscheinungen.

Es zeigt sich in allen diesen Versuchen eindeutig, dass die Mischung aus Kaninchenhirn mit zugehörigem Immunserum (Remonteserum) für Meerschweinchen und Mäuse hochgradig giftig ist.

Endlich wurde noch die Spezifität der Reaktion für Kaninchenhirn in der Weise geprüft, dass an Stelle von Kaninchenhirn Meerschweinchenhirnemulsion verwendet wurde; die Versuchsanordnung war wieder die gleiche: Meerschweinchenhirnemulsion wurde mit Serum vom Pferd Remonte 5 Stunden bei 37° gehalten, und dann 2 ccm der Emulsion samt Serum subkutan injiziert.

Datum 1913	Meerschw. Nummer	Subkutane Injektion der Mischung	Befund:
10. 11.	3	Meerschweinchen-Hirnemulsion und Remonteserum	Infiltrat an der Injektionsstelle; überlebt.
	4	do.	Infiltrat; stirbt nach 4 Tagen.
	5	do.	Bleibt reaktionslos.
	6	do.	Grosses Infiltrat an der Injektionsstelle.
	1	Meerschweinchen-Hirnemulsion und normales Pferdeserum	Reaktionslos.
	2	do.	do.



Es scheint also auch das Meerschweinchenhirn, wenn auch in viel geringerem Maasse von dem Serum, das mit Kaninchenhirn dargestellt worden war, angegriffen zu werden. Die Giftigkeit dieser Mischung ist allerdings bedeutend geringer, aber immerhin vorhanden. Versuche über den Abbau des Meerschweinchenhirns durch das Serum Remonte müssten allerdings noch mit Hilfe der Abderhalden'schen Reaktion nachgetragen werden.

Zusammenfassung:

1. Bei der von A. Marie angegebenen Methode der Immunisierung des Menschen gegen Lyssa mit Gemischen von Virus fixe und einem mit diesem gewonnenen Lyssaimmunserum treten heftige lokale Entzündungserscheinungen auf (Paltauf).

2. Das Serum eines mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes hat zytolytische Eigenschaften für Kaninchenhirn, die sich in vitro mit Hilfe der Abderhalden'schen Methode nachweisen lassen.

3. Das Serum eines mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes ruft, subkutan injiziert, beim Kaninchen intensive lokale Reaktionen hervor, die in Entzündung, Infiltration, dann Nekrose jener Hautpartien bestehen, auf welche das Serum längere Zeit einzuwirken Gelegenheit hat. Diese Wirkung ist artspezifisch.

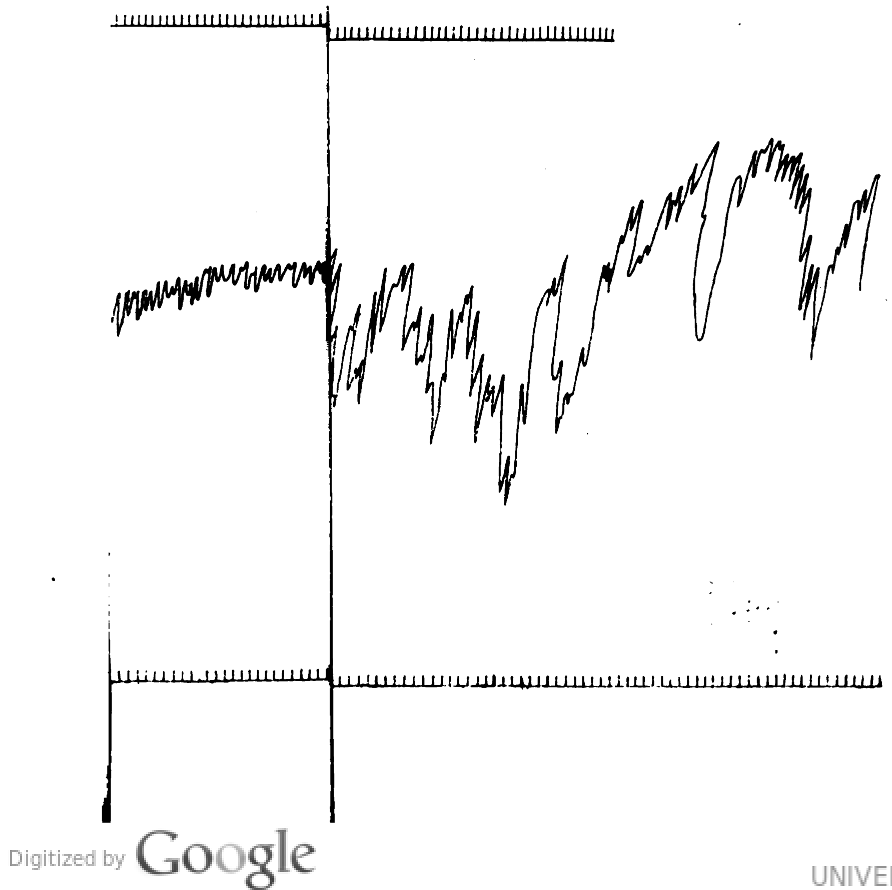
4. Behandelt man Kaninchenhirn mit dem Serum eines mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes, so entstehen Produkte, welche auch für andere Tierarten (Meerschweinchen, Mäuse) giftig sind, und nicht nur zu heftigen lokalen Entzündungserscheinungen, sondern regelmässig zum Tode der kleinen Versuchstiere führen.

5. Die sub 1 erwähnten Beobachtungen von lokalen toxischen Wirkungen der Mischung Virus fixe mit Lyssaimmunserum konnten experimentell durch Mischungen von Kaninchenhirn mit zugehörigem Immunserum nachgeahmt werden (4) und die Entstehung von Abbauprodukten in einer solchen Mischung im Sinne Abderhalden's festgestellt werden (2).



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

45
470'



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ACHTZEHNTER BAND. ZWEITES HEFT.
MIT 1 TAFEL UND 4 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1916.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 4. Juli 1916.

Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

XIV.

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Strassburg i. Els.
(Vorstand: Prof. Erich Meyer.)

Ueber den Einfluss diätetischer Massnahmen auf das osmotische Gleichgewicht des Blutes beim normalen Menschen.

I. Mitteilung.

Von

Anton Regnier,
Assistent der medizinischen Poliklinik.

Für die Erforschung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben bedeutet die Kenntnis der Konzentration des Blutes einen wichtigen Anhaltspunkt. Unter Berücksichtigung der Bilanz der Ein- und Ausfuhr können wir die Richtung der Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb des Körpers verfolgen, wenn wir fortlaufend über Blutkonzentration und Körpergewicht orientiert sind.

Auf Grund dieser Methodik hat Magnus (1) das Schicksal von Salzlösungen verschiedenster Konzentration verfolgt, die er Hunden intravenös infundierte. Die Resultate dieser Untersuchungen sind für unsere Vorstellungen von dem Flüssigkeitsaustausche zwischen Blut und Geweben von fundamentaler Bedeutung geworden.

Am Menschen haben die klinischen Untersuchungen von Böhme (2) und später von W. H. Veil (3) zu nennenswerten Ergebnissen geführt. Böhme zeigte, dass die Muskelarbeit zu Flüssigkeitsverschiebungen vom Blute nach den Geweben hin führt.

W. H. Veil fand eine gleichsinnige Veränderung unter vasomotorischen Einflüssen; am Normalen machten sich solche Einflüsse geltend im Zustande des Wachseins gegenüber dem Zustande des Schlafes; ferner waren sie bedingt durch krankhafte Prozesse der Gefässkapillaren, wie solche dem Krankheitsbilde der arteriosklerotischen Schrumpfniere zugrunde liegen. Ebenso sah Veil diätetische Massnahmen beim gesunden Menschen, und zwar Elimination des Kochsalzes aus der Nahrung, bzw. Mehrzufuhr von NaCl zu NaCl-armer Kost, meist von Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Blut und Geweben gefolgt.

In allen diesen Beobachtungen haben wir es mit dem Austausch der Flüssigkeit zwischen Blut und Geweben zu tun, lediglich also mit dem Wasserwechsel, denn die Methoden, die sie zutage gefördert haben, geben im wesentlichen nur Aufschluss über Gewinn und Verlust im Blut und im ganzen Körper.

Bei der engen Beziehung, in der Wasserwechsel und Austausch der mineralischen Bestandteile stehen, ist eine getrennte Betrachtung der



beiden von einander abhängigen Faktoren unmöglich. Es wird daher die Wasserbilanz und die Verschiebung des Wassers innerhalb des Körpers selbst nur im Zusammenhang mit der Bilanz und Verschiebung der mineralischen Bestandteile möglich sein. Ueber das Verhalten des letzteren im Blute gibt neben direkter Aschenbestimmung die Kryoskopie des Blutes einen für klinische Zwecke genügend sicheren Anhaltspunkt. Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes bewegt sich bekanntlich unter normalen Ernährungsbedingungen innerhalb sehr enger Grenzen. Gelegentliche Beobachtungen an klinischen Fällen mit abnormer Wasserbilanz führten nun zu der überraschenden Tatsache, dass bei völlig Nierengesunden sehr wesentliche Abweichungen in der molekularen Zusammensetzung des Blutes vorkommen können, allein bedingt durch Veränderungen der Wasserzufuhr. Aehnliche Erscheinungen hat bereits, ohne auf ihr Wesen näher einzugehen, Steyrer (4) beobachtet. Er fand, dass der Genuss bedeutender Mengen von Pilsner Bier (5 Liter in 4 Stunden konsumiert) wiederholt eine Gefrierpunktserniedrigung im Blute auf $\delta = -0{,}64\,^{0}C$ und $\delta = -0{,}65\,^{0}C$ hervorrief. Derselbe Versuch mit Wasser angestellt ergab Gleichbleiben der molekularen Konzentration des Blutes. Ebenso wenig veränderte sich in Versuchen von Grossmann (5), die dieser Autor mit verschiedenen Mineralwässern anstellte, das osmotische Gleichgewicht des Blutes.

Die seltsamen Befunde Steyrer's blieben also vollkommen ungeklärt. Sie zeigen aber ebenso wie die Beeinflussung der molekularen Konzentration im Blute durch stärkere Kochsalzbelastung, dass die Fähigkeit des Organismus, im Blut ein osmotisches Gleichgewicht zu halten, eine nicht uneingeschränkte ist. Indessen sind unsere Kenntnisse gerade über diesen Punkt noch sehr dürftig, zumal alle die genannten Abweichungen von der Norm mehr sporadisch konstatiert wurden. Es ist daher wichtig, dass festgestellt wird, inwieweit beim Normalen durch die Ansprüche, die das tägliche Leben mit der Vielgestaltigkeit der Ernährung, mit der Ungleichheit im Konsum von Flüssigkeitsmengen an den Körper stellt, die molekulare Zusammensetzung des Blutes einen Gleichgewichtszustand einhält. Für das Verständnis der Arbeit der regulatorischen Kräfte, vor allem der Nieren, ist diese Frage von hoher Bedeutung, ebenso für den intermediären mineralischen und Wasser-Stoffwechsel. Gerade zur Beurteilung der Nierenfunktion wird die Methode der Kryoskopie im Blute mit Vorliebe herangezogen und abnorm hohe Werte im allgemeinen auf eine Insuffizienz der Nieren bezogen. Dass aber die Methode der Kryoskopie im Blute auch für die Beurteilung des Wasser- und Mineralstoffwechsels allein eine wichtige Rolle spielt, hat Salge (6) am Krankenbett des Säuglings gezeigt; beim sogenannten Mehlnährschaden ergaben sich exzessive Herabsetzungen der molekularen Konzentration im Blute.

Mit Rücksicht auf alle diese Verhältnisse schien es uns notwendig, Standardversuche am Normalen anzustellen und uns zu fragen, **welchen Einfluss besondere diätetische Massnahmen auf die Gefrierpunktserniedrigung im Blute des Normalen haben.** Dabei sollte naturgemäss der Art und Weise, wie die Nieren sich gleichzeitig verhielten, und dem Austausch zwischen Blut und Geweben das besondere Augenmerk zuge-



wandt sein. Ich habe daher einer Aufforderung von Herrn Dr. W. H. Veil, I. Assistenzarzt der medizinischen Poliklinik, entsprochen und eine grössere Versuchsreihe über diese Fragen an mir selbst angestellt. Sie bilden den Inhalt der nachfolgenden Arbeit.

Versuchsplan.

Die Versuchsanordnung war so geplant, dass zwei Hauptperioden, die sich durch den Kochsalzgehalt in der Nahrung unterschieden, miteinander verglichen werden sollten. Für beide Perioden wurde eine jedesmalige Standardkost mit fixierter Flüssigkeitszufuhr gewählt, deren Zusammensetzung am Schlusse des Versuchsplanes angegeben ist. Während der beiden Hauptabschnitte wurden nun zunächst Blutzusammensetzung und Ausscheidungsverhältnisse im Urin, sowie Körpergewicht unter dem Einflusse der Diät fortlaufend nebeneinander beobachtet. Sodann wurden Belastungsproben angestellt, die sich auf Kochsalz und Wasser bezogen. In der salzreichen Periode wurden folgende Belastungsproben vorgenommen:

1. ein Versuch mit Mehrzufuhr von 20 g Kochsalz bei gleichbleibender Wasserzufuhr,
2. ein Versuch mit Mehrzufuhr von 20 g Kochsalz bei Einschränkung der Tagesration an Wasser von 1800 ccm auf 500 ccm,
3. ein Versuch mit Mehrzufuhr von 3000 ccm Wasser, das im Laufe von 24 Stunden konsumiert wurde,
4. ein Versuch mit Vermehrung der Flüssigkeitszufuhr von 1800 ccm auf 6000 ccm für die Dauer von [illegible]l Tagen,
5. wurde während dieser „Trinkperiode“ an ihrem 9. Tage die Zufuhr des Kochsalzes um 20 g vermehrt.

In der kochsalzarmen Periode wurden zunächst während 4 Tagen die Veränderungen beobachtet, welche diese gänzlich andere Diät in den Ausscheidungsverhältnissen im Blute hervorbrachten; — sodann wurde ein dreitägiger Trinkversuch unter Mehrzufuhr von 3000 g Wasser angeschlossen. Die erste Versuchsperiode einschliesslich der Belastungsproben wurden ausser von mir selbst von einer zweiten Versuchsperson, meiner Frau, durchgeführt. Diese Parallelversuche konnten infolge stärkerer subjektiver Beeinträchtigung bei der weiblichen Versuchsperson nicht immer mit der gleichen Vollständigkeit angestellt werden, sollen aber trotzdem, da sie interessante individuelle Besonderheiten dartun, mit angeführt werden.

Es war natürlich, dass die Länge der Versuchsreihe nicht übermässig ausgedehnt werden konnte. Es mussten daher wegen der doch immerhin etwas monotonen Ernährung während der 39 Tage dauernden ersten und der 12 Tage dauernden zweiten Periode zum Teil die Nachtage einer Versuchsperiode auch zugleich als Vortage der nächsten Versuchsperiode mitgerechnet werden.

Die mit Diät I bezeichnete Kost der kochsalzreichen Periode bestand aus:

150 g Fleisch (Kalb, Rind, Hammel, Leber),
130 g Schinken (gekocht),



80 g Butter,
30 g Käse (Gervais oder Rahmkäse),
300 g Weissbrot,
50 g Haferflocken,
20 g Milch,
200 g Gemüse (Rosenkohl, Rotkraut, Karotten),
150 g Salat (Endivien oder Feldsalat),
200 g Apfelbrei,
100 g Apfelsinen,
20 g Zucker,
10 g Olivenöl.

Ihr NaCl-Gehalt betrug rund 6 g, ihr N-Gehalt rund 16 g pro Tag; der Wassergehalt der Nahrung rund 750 ccm. Der Kaloriengehalt betrug rund 2950 Kalorien.

Die mit Diät II bezeichnete Kost der kochsalzarmen Periode bestand aus:

80 g Coronad (Bananenmehlpulver),
30 g Kakaopulver,
1500 g Milch,
100 g Zwieback,
50 g Butter,
6 Stück Eiern,
20 g Zucker.

Ihr NaCl-Gehalt ist auf rund 3 g, N-Gehalt auf rund 16 g pro Tag berechnet; der Wassergehalt betrug rund 1350 ccm. Der Kaloriengehalt betrug 2680 Kalorien.

Methodik.

Die Körpergewichtsbestimmungen wurden mittels einer auf 50 g genauen Personenwage ausgeführt und zwar täglich um 8 Uhr morgens nach Entleerung der Blase. Sie wurden stets auf das Datum des Kalendertages notiert, an dem sie festgestellt wurden, beziehen sich also eigentlich auf den vorhergehenden Versuchstag.

Die Urinmengen wurden dementsprechend Morgens um 8 Uhr abgegrenzt. Sie wurden stets sofort gemessen und auf ihr spezifisches Gewicht untersucht. In einem aliquoten Teil wurden später Gefrierpunkts-, Kochsalz- und Stickstoffbestimmungen angestellt. Die Gefrierpunktsbestimmungen wurden mit dem Beckmann'schen Apparat, die Kochsalzbestimmungen nach Volhard und die Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl ausgeführt.

Das Blut wurde nach seinem Hämoglobin-, Serumeiweiss-, Kochsalz- und Gesamtaschen-Gehalt, sowie nach seiner Gefrierpunktserniedrigung untersucht. Die Hämoglobinbestimmungen wurden mit dem Autenrieth'schen Hämoglobinometer nach den von W. H. Veil[1]) dargelegten Grundsätzen bestimmt, das Serumeiweiss nach der refraktometrischen Methode; beide Bestimmungen wurden mindestens einmal täglich ausgeführt. Sofern keine anderen Angaben gemacht sind, wurden die Blutentnahmen Morgens früh, direkt nach dem Aufwachen durch tiefen Einstich in's Ohrläppchen gemacht. Wurde mehrmals täglich untersucht, so ging jedesmal eine längere absolute Ruhe, womöglich ein kurzer Schlaf voraus.

Die Untersuchungen auf molekulare Konzentration, Kochsalz und Asche im Blut wurden im Blutserum vorgenommen, das durch Venenpunktion gewonnen war. Da es

1) cf. 3. S. 510.



sich hierbei um einen etwas grösseren Eingriff handelte, so mussten diese Untersuchungen auf die wichtigsten Tage beschränkt werden, wurden aber an solchen, wie die Versuchstabellen zeigen, unter Umständen mehrmals wiederholt. Die Bestimmungen des Gefrierpunktes im frischen Blutserum wurden mittels der von Burian und Drucker (7) angegebenen Modifikation des Beckmann'schen Apparates vorgenommen. Kontrollbestimmungen, die in unserem Laboratorium an einer grossen Reihe von Blutseren, die zum Zwecke der Anstellung der Wassermann'schen Reaktion entnommen worden waren, mit diesem Apparate, unter Umständen vergleichsweise ausserdem mit dem Beckmann'schen Apparate ausgeführt wurden, erwiesen die grosse Zuverlässigkeit der mit dem Burian und Drucker'schen Apparate gewonnenen Bestimmungen. Die Werte dieser Kontrollbestimmungen, etwa 30 an der Zahl, lagen stets zwischen $\delta = -0{,}54^0$ und $\delta = -0{,}57^0$ C.

Die Kochsalzbestimmungen wurden nach den Angaben von Stolte (8) ausgeführt (Veraschung im Tiegel, der indirekt von einer Porzellanschale aus erhitzt wird und von dieser durch Porzellanscherben getrennt, also rings von einem Luftmantel umgeben ist). Stets wurde dem Serum reichlich Sodalösung vor der Trocknung zugesetzt. Die Gesamtaschenbestimmungen wurden nach der nämlichen Methode in Platinschalen vorgenommen. Wenn die Seren infolge Mangels an genügend Platingefässen und Platz nicht sofort verarbeitet werden konnten, so wurden sie in zugeschmolzenen Glasröhren aufbewahrt.

Während der ganzen Versuchsreihe war die Lebensführung ausser in diätetischer Hinsicht auch im übrigen eine ausserordentlich gleichmässige; grössere körperliche Anstrengungen wurden vollkommen vermieden; die Nachtruhe wurde gleichmässig begrenzt und dauerte 8—9 Stunden.

Versuch I.

Zu einer konstanten Kost, die der gewöhnlich vom normalen Menschen konsumierten entspricht, werden an einem Tage 20 g NaCl ohne Wasser zugelegt.

Tabelle Ia. Kochsalzbelastung bei gleichbleibender Wasserzufuhr.

Versuchsperson A.

Datum Jahr 1913	Körpergewicht kg	Einfuhr H_2O ccm	Einfuhr NaCl g	Einfuhr N g	Urin Menge ccm	Urin Spez. Gew.	Urin Δ	Urin NaCl pCt.	Urin NaCl g	Urin N pCt.	Urin N g	Blut Hämoglobin pCt.	Blut Refraktion Scala	Blut Refraktion pCt. Eiw.	Blut δ	Blut NaCl pCt.	Blut Asche pCt.
10. 11.	84,75	2550	16	16	1200	1026	2,16	1,58	18,96	1,24	14,88	99	57,0	7,63	—	—	—
11. 11.	84,20	2550	16	16	1050	1028	2,39	1,37	14,38	1,47	15,43	101	57,4	7,71	0,56	0,62	0,77
12. 11.	84,25	2550	16	16	1050	1028	2,19	1,46	15,33	0,99	10,39	98	57,4	7,71	—	—	—
													56,7	7,57	—	—	—
13. 11.	84,15	2550	36	16	1800	1024	1,99	1,80	32,40	0,92	16,56	97	56,2	7,46	0,54	0,61	—
													54,7	7,13	0,60	0,63	0,91
14. 11.	83,80	2550	16	16	1200	1027	2,27	1,64	19,68	1,36	16,32	102	56,0	7,42	0,56	0,58	1,04
15. 11.	83,90	2550	16	16	1100	1026	2,21	1,44	15,84	1,45	15,95	97	56,3	7,48	0,54	0,53	0,83

Die Kost bestand aus Diät I + 10 g NaCl täglich + 1800 ccm Wasser. Sie enthielt also durchschnittlich 16 g NaCl, 16 g N, die Gesamtwassereinfuhr betrug 2550 ccm, der Kaloriengehalt 2950.

Die Tabelle Ia gibt den bei normaler Standardkost angestellten Kochsalzbelastungsversuch wieder. An den 3 Vor- und 2 Nachtagen wurden im ganzen täglich je 16 g Kochsalz und 2550 ccm Wasser zugeführt. Am 13. 11. wurden ausserdem noch 20g, zusammen also 36g Kochsalz z. T. in der Nahrung, z. T. in Oblaten zugelegt.



Die ungefähre Uebereinstimmung der beiden letzten Vortage mit 14,38 und 15,33 g zeigt, dass das Kochsalzgleichgewicht hergestellt ist.

Zieht man nun die hohe Ausscheidungszahl von 32,4 g NaCl am Versuchstage selbst in Betracht, gegenüber der Gesamtzufuhr von 36 NaCl, so ergibt sich ohne weiteres, dass der weitaus grösste Teil des Kochsalzes an demselben Tage, also innerhalb 24 Stunden, wieder ausgeschieden wurde. Der Rest von 3,6 g findet sich ebenfalls ohne Schwierigkeit in der Ausscheidungsmenge von 19,68 g des ersten Nachtages wieder.

Die Urinmenge ist dementsprechend am Versuchstage (1800 ccm) beträchtlich vermehrt gegenüber den Vortagen (1050 ccm). Diese grössere Flüssigkeitsmenge stammt zum kleinsten Teil aus dem Körperwasser, denn es macht sich nur der geringe Gewichtsverlust von 300 g bemerkbar. Der grössere Teil der Flüssigkeit, also etwa 450 ccm, müssen vom Körper an anderer Stelle, der extrarenalen Ausscheidung in Kot, Lungen und Hautatmung, eingespart worden sein.

Während nun in der grösseren Urinmenge die Gesamtkonzentration (spezifisches Gewicht von 1028 auf 1024; Δ von $-2{,}19^0$ C auf $-1{,}99^0$ C) fällt, steigt die prozentuale Konzentration (NaCl = 1,46 pCt. auf 1,80 pCt.) an.

Im Blute macht sich diese Flüssigkeitsverschiebung in verschiedenster Weise geltend. Da das Hämoglobin nur am Morgen bestimmt wurde und keine Veränderung zeigt, darf man wohl annehmen, dass eine event. eingetretene Schwankung bis zum Morgen des 1. Nachtages bereits wieder ausgeglichen war.

Die Serumeiweisskonzentration nimmt allmählich bis zum Abend des Versuchstages um im Maximum 0,4 pCt. ab, steigt jedoch während der Nachtage wieder etwas an (7,42—7,48 pCt.) und erreicht am Morgen des 1. Nachtages wieder die alte Höhe.

Die molekulare Konzentration hingegen steigt beträchtlich an bis zu dem hohen Werte $\delta = -0{,}60^0$ C am Abend des Versuchstages.

Der Kochsalzgehalt des Blutes nimmt nur am Abend des Versuchstages um 0,02 (von 0,61 pCt. auf 0,63 pCt.) zu, eine Schwankung, die kaum ins Gewicht fallen kann, dagegen zeigt der Gesamtaschengehalt einen sehr grossen Anstieg am Abend des Versuchstages um 0,2 pCt. und am Morgen des 1. Nachtages sogar um über 0,4 pCt. Erst am Abend des 2. Nachtages sind die Gesamtaschenwerte zurückgegangen auf die alten Zahlen.

Ein Ueberblick über den ganzen Versuch bestätigt zunächst die längst bekannte Tatsache, dass eine einmalig zugeführte grössere Kochsalzmenge bei normaler Wasserzufuhr restlos innerhalb 48 Stunden durch die Nieren wieder ausgeschieden wird. Der Körper verwendet jedoch, um diese restlose Ausscheidung zu ermöglichen, ein Plus an Wasser, d. h. die Urinmenge steigt an und dementsprechend fällt die Gesamtkonzentration ab. Dieses Plus an Wasser entstammt zum geringeren Teile den Körpergeweben, zum grösseren Teil spart es der Körper an extrarenalen Ausscheidungen ein.

Im Blut macht sich, wie wir sehen, eine Veränderung in ganz verschiedener, man könnte sagen gegensätzlicher Weise geltend. Es kommt zunächst am Abend des Versuchstages zu einer geringen Verdünnung, d. h. es ist im Blute mehr Wasser vorhanden. Das beweisen die um mehr als 0,4 pCt. sinkenden Werte der refraktometrischen Serumeiweissbestimmung.

Nun steigt aber im Gegensatz dazu die molekulare Gesamtkonzentration ganz beträchtlich an; die Gefrierpunktserniedrigung erreicht am Abend des Versuchstages einen Wert von $\delta = -0{,}60^0$ C, was gegenüber den Durchschnittszahlen von



$\delta = -0{,}55^0$ bis $\delta = -0{,}57^0$ durchaus als abnorm anzusehen ist. Die Kochsalzkonzentration des Serums hat offenbar, wie die nur ganz kleine Steigerung von 0,2 pCt. zeigt, an dieser beträchtlichen Erhöhung der Gesamtkonzentration den geringsten Anteil, während der prozentuale Gesamtaschengehalt deutlich mit der Gefrierpunktserniedrigung parallel geht. Merkwürdigerweise bleibt der Gesamtaschengehalt auch am folgenden Tage noch abnorm hoch, während die molekulare Gesamtkonzentration bereits wieder abgefallen ist. Es dürfte äusserst schwierig sein, eine hinreichende Erklärung für die Diskrepanz dieser Werte zu finden; es wird sich im Laufe der weiteren Versuchsdarstellungen noch wiederholt Gelegenheit bieten, auf das höchst eigenartige Verhalten der Gesamtaschenwerte im Blutserum hinzuweisen.

Tabelle Ib. Kochsalzbelastung bei gleichbleibender Wasserzufuhr.

Versuchsperson B.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	$\varDelta$	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.	Scala	pCt. Eiw.		pCt.	pCt.
10. 11.	49,25	2550	16	16	1050	1024	1,92	1,46	15,33	1,01	10,60	76	50,1	6,14	—	—	—
11. 11.	49,05	2550	16	16	900	1026	2,10	1,78	16,02	1,41	12,69	70	52,0	6,55	0,55	0,63	0,78
12. 11.	49,10	2550	16	16	1200	1021	1,57	1,12	13,44	0,84	10,80	76	51,9	6,53		—	—
13. 11.	49,90	2550	36	16	1500	1024	1,94	1,77	26,55	0,87	13,05	76	50,4 50,3 49,6	6,20 6,18 6,03	0,52	0,56	—
14. 11.	49,85	2550	16	16	2350	1017	1,08	0,90	21,15	0,67	15,74	68	49,2 51,2	5,94 6,38	— —	— —	— —
15. 11.	49,20	2550	16	16	2100	1013	1,05	0,84	17,64	0,76	15,96	70	51,4	6,42	—	—	—
16. 11.	48,70	2550	16	16	1900	1014	0,94	0,87	16,53	0,74	13,16	83	52,8	6,72	—	—	—

Auf Tabelle Ib führe ich den, leider durch ein Versehen bei der Analyse unvollständigen, an Versuchsperson B vorgenommenen Versuch an, und zwar deshalb, weil er in ganz besonders instruktiver Weise zeigt, wie ausserordentlich verschieden ceteris paribus sich die Dinge auf dieselbe Ursache hin an verschiedenen Individuen gestalten können. Von den 36 g Kochsalz Gesamtzufuhr erscheinen am ersten Tage nur 26,5 g, es bleibt also ein Defizit von rund 10 g, welches sich erst im Verlaufe der drei Nachtage annähernd wieder ausgleicht. Berechnet man dies nach der durchschnittlichen Ausscheidungsmenge von 16 g pro die, so bleibt auch am dritten Nachtage noch ein kleines Defizit von etwa 2,5 g. Auch hier tritt eine geringe Vermehrung der Urinmenge (von 1200 ccm auf 1500 ccm) auf, bei Steigerung der Gesamtkonzentration (spezifisches Gewicht von 1021 auf 1024, $\varDelta$ von $-1{,}57^0$ C auf $-1{,}94^0$ C) und der prozentualen Konzentration (NaCl = 1,24 pCt. auf 1,77 pCt.). Am ersten Nachtage kommt es zu einer ganz bedeutenden Steigerung der Gesamturinmenge (von 1500 ccm auf 2350 ccm), unter nunmehriger Herabsetzung der Gesamtkonzentration (spezifisches Gewicht von 1024 auf 1017; $\varDelta$ von $-1{,}94^0$ C auf $-1{,}08^0$ C) und der prozentualen Konzentration (NaCl von 1,77 pCt. auf 0,90 pCt.), die auch am zweiten und dritten Nachtage noch anhält.

Das Körpergewicht zeigt schon an und für sich nicht unbeträchtliche Schwankungen, wurde aber durch den Kochsalzversuch zunächst (siehe Vortag) nicht deutlich verändert, dagegen im Gefolge der Polyurie an den Nachtagen stark herabgesetzt



(von 49,9 kg auf 48,7 kg). Das Blut verdünnte sich im Laufe des Kochsalzbelastungstages und bleibt verdünnt bis zum Abend des ersten Nachtages; sowohl die Werte der refraktometrischen Serumeiweissbestimmung (von 6,53 pCt. auf 5,94 pCt., also 0,61 pCt.) als auch die Hämoglobinwerte (von 76 pCt. auf 68 pCt., also um 8 pCt. herabgesetzt) zeigen dies deutlich an.

Die übrigen Serumbestimmungen sind leider infolge zweier trotz wiederholtem Versuche missglückter Venenpunktionen nicht ausgeführt worden.

Das Resultat dieses Versuches lässt sich dahin zusammenfassen, dass bis zur vollständigen Elimination der eingeführten 20 g Kochsalzzulage 3—4 Tage verstreichen, dass wohl etwa die Hälfte der Zulage (etwa 10,5 g) in den ersten 24 Stunden den Körper verlässt, mit der Ausschwemmung des Restes aber eine ganz bedeutende Polyurie einhergeht. Diese Polyurie wird z. T. ebenfalls aus dem Gewebswasser bestritten (hier aber in weiterem Umfange als bei Versuchsperson A), zum anderen Teil offenbar wieder an der extrarenalen Ausscheidung eingespart.

Die Blutverdünnung hält in diesem Falle länger an als bei Versuchsperson A und ist so beträchtlich, dass wir von einer Hydrämie zu sprechen berechtigt sind; die niedrigsten für refraktometrische Serumeiweissbestimmungen am gesunden Menschen beobachteten Werte sind nach W. H. Veil 6,23 pCt., ein Wert, der hier mit 5,94 pCt. noch unterboten wird. Es möge nochmals darauf hingewiesen werden, dass es sich in Versuchsperson B um eine vollkommen gesunde, wenn auch etwas zarte Frau handelt.

Versuch II.

Zu derselben konstanten Kost, die der gewöhnlichen vom normalen Menschen konsumierten entspricht, werden an einem Tage 20 g Kochsalz zugelegt und dabei gleichzeitig die Wasserzufuhr von 2550 ccm auf 1250 ccm eingeschränkt.

Tabelle IIa. Kochsalzbelastung mit Beschränkung der Wasserzufuhr.
Versuchsperson A.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.	Scala	pCt. Eiw.		pCt.	pCt.
21. 11.	83,90	2550	16	16	1050	1020	2,09	1,26	13,23	1,12	11,76	101	56,0	7,42	—	—	—
22. 11.	84,20	2550	16	16	1450	1020	2,03	1,42	20,59	1,51	21,89	—	56,7	7,57	—	—	—
23. 11.	83,75	2550	16	16	1150	1018	1,91	1,23	14,14	1,56	17,94	100	55,9	7,39	—	—	—
24. 11.	84,20	1250	36	16	1800	1022	1,93	1,88	33,84	0,94	16,92	101	54,5	7,09	0,56	0,62	0,92
	83,60												56,1	7,44	0,58	0,81	—
25. 11.	82,45	2550	16	16	1000	1028	2,42	1,74	17,40	1,38	13,80	90	54,7	7,13	0,54	0,69	0,98
26. 11.	83,20	2550	16	16	1000	1026	2,23	1,64	16,40	1,25	12,50	91	54,5	7,09	—	—	—
27. 11.	83,15	2550	16	16	1100	1025	2,10	1,50	16,50	1,35	14,85	98	54,9	7,18	—	—	—

Die Kost bestand aus Diät I + 10 g NaCl täglich + 1800 ccm Wasser. Sie enthielt also durchschnittlich 16 g CaCl, 16 g N, die Gesamtwassereinfuhr betrug 2550 ccm, der Kaloriengehalt 2950 Kalorien.



Auf Tabelle IIa ist ein dem Versuche Ia ganz analoger eintägiger Kochsalzbelastungsversuch unter Einschränkung der Tagesration an Wasser von 1800 ccm auf 500 ccm, also einem Minus von 1300 ccm wiedergegeben. Die 3 Vortage zeigen zusammen eine Ausscheidungsmenge von 47,96, rund 48 g Kochsalz, im Durchschnitt also 16 g, womit das Kochsalzgleichgewicht wieder festgestellt ist.

Innerhalb der ersten 24 Stunden verlässt wieder die Hauptmenge der 36 g zugeführten Kochsalzes 33,84 g den Körper. Der kleine Rest von 2,16 g ist mit Leichtigkeit aus den 3 Nachtagen berechenbar, da an diesen zusammen 50,30 g NaCl, also ein Ueberschuss von 2,30 g NaCl ausgeschieden wurde. Die Urinmenge steigt, trotz verminderter Zufuhr, auf die gleiche Menge wie im Versuch Ia 1800 ccm, gegenüber 1150 ccm des letzten Nachtages. Dabei steigt diesmal sowohl die Gesamtkonzentration (spezifisches Gewicht von 1022 auf 1028; Δ von $-1,91^{0}$C auf $-1,93^{0}$C), als auch die prozentuale Kochsalzkonzentration (1,23 pCt. auf 1,88 pCt. NaCl) ganz parallel an.

Da nun eine Minderzufuhr von 1300 ccm stattgefunden hat, fordert die Darstellung diesmal eine vergleichende Betrachtung der Gesamtzufuhr an Wasser (1250 ccm) gegenüber der Ausfuhr (1800 ccm) unter Berücksichtigung des starken Gewichtssturzes um 1750 g bis zum Morgen des ersten Nachtages und der Mehrausfuhr von 650 ccm gegenüber der Ausfuhr des letzten Vortages 1150 ccm. Es sind also 550 ccm mehr ausgeschieden, als zugeführt worden, welche Menge ohne Bedenken von dem Gewichtsverlust abgerechnet werden darf. Es bleiben somit noch 1200 g Gewichtsverlust übrig. Ueberdies aber hat ja noch eine Minderzufuhr von 1300 ccm und eine Mehrausfuhr von 650 ccm gegenüber dem letzten Vortage stattgefunden. Eine rechnerisch ganz exakte Erklärung dieser Flüssigkeitsverschiebungen in Ein- und Ausfuhr und im Körper selbst zu finden, dürfte wohl kaum möglich sein. Es genügen ja auch m. E. die vorstehend zahlenmässig festgelegten Tatsachen vollkommen zum Beweise dafür, dass sich hier Vorgänge ganz ähnlicher Art wie in Versuch Ia unter Kochsalzbelastung abgespielt haben, diesmal aber infolge der Wasserbeschränkung in noch verstärktem Masse. Bemerkenswert sind die kleinen Urinmengen (1000) von sehr hoher Gesamtkonzentration (spezifisches Gewicht 1028 und 1026; Δ $-2,42^{0}$C und $-2,23^{0}$C) an den beiden ersten Nachtagen, welche ein Einsparen des verloren gegangenen Gewebswassers vermuten lässt. Dazu stimmt auch die Körpergewichtszunahme um 850 g am Morgen des zweiten Nachtages. Im Blute kommt es zu dem bedeutenden Hämoglobinsturz von 101 pCt. auf 90 pCt., der auch am zweiten Nachtag mit 91 pCt. noch bestehen bleibt. Erst am dritten Nachtage ist wieder ein Anstieg von 98 pCt. zu bemerken. Die Serumeiweisskonzentration ist am Abend des Versuchstages um 0,35 pCt. erhöht, fällt aber bereits am Morgen des ersten Nachtages bis annähernd zum Anfangswerte, den es mit dem zweiten Nachtage genau wieder erreicht.

Die molekulare Konzentration des Serums gibt mit $\delta = -0,58^{0}$ C am Abend des Versuchstages, einem wenig über der Norm gelegenen Werte, einen Anstieg zu erkennen, der am Morgen des ersten Nachtages bereits wieder ausgeglichen ist. Dagegen ist der Kochsalzgehalt des Serums von 0,62 pCt. auf 0,81 pCt., also um 0,19 pCt. gestiegen, ein Umstand, der, wie im Versuche Ia schon erörtert, darauf hindeutet, dass die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes nicht vom NaCl-Gehalt allein abhängt. Die Gesamtaschenbestimmung konnte für den Abend des Versuchstages nicht ausgeführt werden, da die entnommene Menge zu klein war.

Immerhin ist auch der Wert am Morgen des ersten Nachtages, 0,98 pCt., noch recht hoch geblieben. Vermutlich wäre auch am Abend vorher eine Steigerung zu beobachten gewesen.

Zusammenfassend lässt sich über den Versuch IIa etwa folgendes aussagen:

Entsprechend der durch die Minderzufuhr an Wasser in noch stärkerem Masse stattfindenden Inanpsruchnahme der Wasserdepots der Gewebe

kommt es zu dem starken, noch rascher eintretenden Gewichtssturz von 1750 g gegen 500 g des vorhergehenden Versuches. Das Gewichtsminimum wird diesmal schon am Morgen des ersten Nachtages erreicht, ja selbst am Abend des Versuchstages selbst ist die beträchtliche Abnahme von 600 g zu verzeichnen, da bekanntermassen am Abend das Körpergewicht dasjenige des Morgens sonst weit übertrifft.

Eine erstaunliche Kongruenz in ihren Leistungen zeigen in den zwei verschiedenen Versuchen Ia und IIa die Nieren. Mit derselben Urinmenge, 1800 ccm, werden annähernd die gleichen Mengen Kochsalz innerhalb 24 Stunden eliminiert und das geschieht, trotzdem die Wasserzufuhr um 1300 ccm vermindert ist. Es geht aus dieser Tatsache allein schon deutlich hervor, dass eine mächtige Flüssigkeitsverschiebung von den Geweben nach dem Blute hin stattgefunden haben muss, um dem Körper die zur Ausschwemmung des zugeführten Kochsalzes benötigte Flüssigkeitsmenge zur Verfügung zu stellen. Der eben angedeutete Vorgang der Flüssigkeitsbewegung im Körper lässt sich in zwei Komponenten zerlegen: Die primäre Bewegung erfolgte gleich während der stärksten Diurese so zwar, dass alle Flüssigkeit aus dem Blute zur Ausschwemmung des Kochsalzes austrat; es blieb jedoch im Blut noch immer ein abnorm hoher Kochsalzgehalt, wie der Wert am Abend des Versuchstages 0,81 pCt. deutlich zeigt, bestehen. Das Blut stellte sozusagen eine hypertonische Lösung dar, in welche dann erst sekundär zur Wiederherstellung der Isotonie Gewebswasser aus dem Flüssigkeitsdepots des Körpers überging, so dass die Untersuchungsresultate der Serumkonzentration am Morgen des 1. Nachtages bereits annähernd normale Werte ergaben.

Bemerkenswert ist wiederum der hohe Aschegehalt des Serums, der auf eine Einschwemmung von mineralischen Bestandteilen (Achloriden) aus den Geweben hinweist.

Während im Versuche Ia der Hämoglobingehalt kaum beeinflusst schien, kommt es diesmal zu einem beträchtlichen Hämoglobinabfall um 11 pCt., der sich jedoch ebenso rasch wieder ausgleicht. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwichen dem Serumeiweiss- und Hämoglobin-Wert können wir zunächst nicht finden.

Tabelle IIb. Kochsalzbelastung mit Beschränkung der Wasserzufuhr.

Versuchsperson B.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
													Scala	pCt. Eiw.			
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.				pCt	pCt.
21. 11.	49,20	2550	16	16	1300	1015	1,58	0,99	12,87	0,98	12,74	81	50,8	6,29	—	—	—
22. 11.	49,15	2550	16	16	2150	1014	1,09	0,82	17,63	0,72	15,48	—	49,5	6,01	—	—	—
23. 11.	48,85	2550	16	16	1300	1017	1,41	0,90	12,15	0,90	12,15	76	52,3	6,62	—	—	—
24. 11.	49,10	1250	36	16	1400	1022	1,91	1,8	25,2	0,86	12,04	70	50,7	6,27	0,53	0,60	0,87
	49,00												52,7	6,70	0,55	0,64	0,79
25. 11.	48,20	2550	16	16	900	1028	2,45	1,72	15,48	1,41	12,69	69	52,9	6,75	0,57	0,66	1,07
26. 11.	49.20	2550	16	16	900	1020	1,81	1,08	9,72	1.20	10,80	67	49,9	6,09	—	—	—
27. 11.	49,50	2550	16	16	1500	1018	1,46	1,15	17,25	0,95	14,25	66	50,1	6,14	—	—	—



Tabelle IIb zeigt den an Versuchsperson B gleichzeitig angestellten Parallelversuch zu IIa.

Auch hier scheidet der Körper am Versuchstage selbst die grosse Menge von 25,2 g NaCl unter geringer Zunahme der Urinmenge von 100 ccm (trotz verminderter Wasserzufuhr) und unter einem ebenfalls am Abend des Versuchstages schon erkennbaren Gewichtsturz von im ganzen 900 g aus. Die Ausfuhr (1400 ccm) an Flüssigkeit übertrifft auch hier die Einfuhr (1250 ccm) um 150 ccm, aber damit scheint eine Erschöpfung in der eliminierenden Kraft der Nieren wohl infolge der Wasservermehrung des Körpergewebes eingetreten zu sein, denn die Urinmengen sind an den beiden ersten Nachtagen abnorm klein, 900 ccm, und die ausgeschiedenen NaCl-Mengen erreichen mit 15,48 g am ersten Nachtag nur eben den Durchschnitt und bleiben mit 9,72 g am zweiten Nachtag weit unter diesem zurück. Es fehlen aber tatsächlich noch 10 g NaCl von den 36 g des eingeführten Kochsalzes vom Versuchstage.

Im Gegensatz zu diesem Darniederliegen der Kochsalzausscheidung sehen wir das Körpergewicht bis zum Morgen des dritten Nachtages um im ganzen 1300 g ansteigen und an diesem selben und dem nächstfolgenden Tage dann auch die Urinmengen (1500 ccm) und Kochsalzausscheidung 17,25 g und 22,5 g ganz bedeutend zunehmen. Die Auffindung der noch als Rest einbehaltenen 10 g NaCl ist in dieser Versuchsreihe nicht möglich.

Im Blute sinken die Hämoglobinwerte vom Versuchstage an allmählich bis zum dritten Nachtage um im ganzen 10 pCt., erheben sich aber am vierten Nachtage zu der anfänglichen Höhe.

Die Serumeiweisskonzentration steigt bis zum Morgen des ersten Nachtages um beinahe 0,5 pCt., fällt aber am zweiten Nachtage ganz spontan unter den Durchschnittswert mit 6,09 pCt., um allmählich wieder anzusteigen. Die molekulare Konzentration steigt gegenüber dem Durchschnittswerte von $\delta = -54^{0}$ C mit $\delta = -0{,}57^{0}$ C bedeutend an und parallel damit geht auch der Kochsalzgehalt des Serums konsequent in die Höhe und bleibt hoch mit 0,66 pCt. am Morgen des ersten Nachtages. Der Gesamtaschengehalt erreicht mit 1,07 pCt. wieder einen auffallend hohen Wert, dessen Deutung äusserst schwierig ist.

Ein vergleichender Ueberblick über diesen Versuch mit dem Parallelversuch IIa ergibt unschwer wieder eine eklatante individuelle Verschiedenheit vor allem in der Elimination des Kochsalzes. Während bei Versuchsperson A der Körper die ihm gestellte Aufgabe mit einem grossen Ausschlage seiner Kompensationfähigkeit in kürzester Zeit, beinahe wieder innerhalb 48 Stunden löst, kommt es in dem Körper der Versuchsperson B zu einem deutlichen mühsameren, verlangsamten Ausgleich. Fast scheint es so, als müsse sich der Körper B von der anfänglichen bedeutenden Kraftleistung seines Wasserhaushaltes erst wieder erholen, bevor er die begonnene Arbeit der Kochsalzausscheidung wieder aufnehmen kann. Ein deutlicher Beweis dafür sind die sehr kleinen Urinmengen des ersten und zweiten Nachtages im Gegensatz zu der beträchtlichen Gewichtszunahme von 1000 g bis zum Morgen des II. Nachtages und von weiteren 300 g bis zum Morgen des III. Nachtages, zusammen also 1300 g. Der Grund für dieses eigenartige Verhalten von Diurese und Körpergewicht ist nun aus der Tatsache zu erklären, dass es sich in den beiden Versuchspersonen um ausserordentlich verschiedene Individuen in bezug auf den Ernährungszustand handelt. Versuchsperson A ist ein fetter, also gewebsreicher, Versuchsperson B ein äusserst magerer, also gewebsarmer Körper. Unter Berücksichtigung dieser einfachen Tat-

sache wird auch sofort verständlich, dass bei Versuchsperson B alle am ersten und zweiten Nachtage zugeführte Flüssigkeit dazu verwandt wurde, das aus den Flüssigkeitsdepots verlorene Wasser wiederum zu ersetzen. Dem im Blute und in den Geweben retinierten Kochsalze fällt dabei offenbar die Rolle zu, das zugeführte Wasser so lange festzuhalten, bis die osmotischen Druckverhältnisse wieder vollkommen ausgeglichen sind. Erst nachdem diese Bedingung erfüllt ist, was sich deutlich aus dem sinkenden Hämoglobin- und Refraktometerwert erkennen lässt, kommt die Diurese wieder in Gang, die Kochsalzausscheidung nimmt ihren Fortgang.

Zusammenfassend lassen sich diese interessanten Verhältnisse etwa folgendermassen wiedergeben: Die einmalige Kochsalzbelastung unter Wasserentziehung zeigt, dass die Ausscheidung des Kochsalzes in hohem Masse abhängig ist von der zu Gebote stehenden Flüssigkeitsmenge, einerlei, ob diese von aussen zugeführt, oder den Körpergeweben entnommen wird. Die durch Kochsalzbelastung bedingte Eindickung des Blutes wird sehr rasch wieder kompensiert, sofern die Flüssigkeitsdepots des Körpers selbst ausreichen, andernfalls bleibt sie bestehen, bis die zum Ausgleich erforderliche Wassermenge dem Körper von aussen zugeführt ist. Hand in Hand damit kann es zu einer Verzögerung der Kochsalzausscheidung durch die Nieren kommen, da das NaCl mit dem zum Ersatze zugeführten Wasser retiniert wird.

Versuch III.

Zu derselben konstanten Kost, die der gewöhnlichen, vom normalen Menschen kombinierten entspricht, werden bei gleichbleibender Kochsalzzufuhr von 16 g an einem Tage (innerhalb 16 Stunden) 3000 ccm Wasser zugelegt.

Tabelle III a. Eintägiger Wasserbelastungsversuch.

Versuchperson A.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		ϑ	NaCl	Asche
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.	Scala	pCt. Eiw.		pCt.	pCt.
16. 11.	83,65	2550	16	16	1150	1025	2,10	1,51	17,36	1,32	15,18	100	55,7	7,35	—	—	—
17. 11.	84,00	2550	16	16	1650	1017	1,39	1,03	17,00	0,81	13,36	97	55,7	7,35			
															0,54	0.56	0,92
18. 11.	84,45	5550	16	16	3100	1009	0,67	0,43	13,33	0,55	17,05	98	55,7 54,7 54,1	7,35 7,13 7,00	0,55	0,55	0,82
19. 11.	84,85	2550	16	16	1550	1019	1,57	1,17	18,13	0,92	14,26	102	55,3	7,26	0,56	0,62	—
20. 11.	84,15	2550	16	16	1350	1018	1,59	1,01	13,63	0,95	12,82	101	56,0	7,42	—	—	—
21. 11.	83,90	2550	16	16	1050	1020	2,09	1,26	13,23	1,12	11,76	101	56,7	7,57	—	—	—
22. 11.	84,20	2550	16	16	1450	1020	2,03	1,42	20,59	1,51	21,89	—	55,9	7,39	—	—	—

Die Kost bestand aus Diät I + 10 g NaCl täglich + 1800 ccm Wasser. Sie enthielt also durchschnittlich 16 g NaCl, 16 g N, die Gesamtwasserzufuhr betrug 2550 ccm Wasser, der Kaloriengehalt 2950 Kalorien.

Der eintägige Wasserbelastungsversuch bei gleichbleibender Kochsalzzufuhr an Versuchsperson A ist auf Tabelle IIIa wiedergegeben. Es wurden hierbei im Laufe des Tages ausser der Tagesration von 1800 ccm und dem Nahrungswasser von 750 ccm noch 3000 ccm in Form von dünnem chinesischem Tee oder Brunnenwasser, im ganzen also 5550 ccm Flüssigkeit, eingeführt.

Das Körpergewicht nimmt bis zum Morgen des ersten Nachtages um 400 g zu.

Die am Versuchstage ausgeschiedene Urinmenge von 3100 ccm ist entsprechend der vermehrten Zufuhr gegenüber den bisherigen täglichen Durchschnittsmengen von 1350 ccm um mehr als das Doppelte gesteigert und von niedriger Gesamtkonzentration (spez. Gew. 100 g; $\delta = -0{,}67^{0}$ C). Die Untersuchung des Blutes zeigt eine sukzessive Abnahme der Serumeiweisskonzentration von insgesamt 0,4 pCt. während des Trinkens und erreicht mit 6,92 pCt. den niedrigsten, bisher überhaupt an der Versuchsperson A beobachteten Wert. Diese Verdünnung weist darauf hin, dass eine Retention von Wasser im Blute stattgefunden hat. Die molekulare Konzentration des Serums ist so gut wie gar nicht verändert, wenigstens bleiben die Werte für δ ganz innerhalb der als physiologisch anzusehenden Schwankung.

Die NaCl-Konzentration erweist sich mit 0,62 pCt. dem Vortage gegenüber als gesteigert, aber durchaus dem Durchschnittswerte der Versuchsperson entsprechend.

Die prozentualen Ausscheidungen im Urin zeigen, dass mit der grösseren Wassermenge ein plus an Stickstoff (17,05 g gegenüber dem bisherigen täglichen Durchschnittswerte von 15,37 g), dagegen ein auffallendes minus an Kochsalz (13,33 g gegenüber dem Durchschnittswerte von 16,0 g täglich) ausgeschieden wird. Es hat also ausser der aus dem Körpergewichtsanstieg von 400 g und aus der Serumeiweissverdünnung um 0,4 pCt. festgestellten Wasserretention auch eine Retention von etwa 2,6 g Kochsalz stattgefunden. Setzt man den NaCl-Gehalt der retinierten Flüssigkeit gleich der der physiologischen NaCl-Lösung, so ergibt sich, dass die retinierte Menge von Flüssigkeit ungefähr der Menge physiologischer Kochsalzlösung entspricht, um welche das Blut verdünnt wurde[1]).

Diese aus vorstehender Berechnung festgestellte Retention von Flüssigkeit ausschliesslich im Blute und Minderausfuhr einer physiologischen Verhältnissen ungefähr entsprechenden Menge Kochsalz macht es uns verständlich, dass eben physiologische Kochsalzlösung retiniert wurde und nicht nur Wasser. Die Kochsalzdepots in den Geweben waren bei der nur kurz dauernden Wasserbelastung weniger leicht zugänglich, sodass das zur Retention von Wasser benötigte Kochsalz der Nahrung entnommen wurde und nicht dem Körper.

Im Laufe des ersten Nachtages nimmt das Körpergewicht um 700 g ab unter nunmehriger Mehrausfuhr von 2,13 g Kochsalz auf den Durchschnittswert von 16 g pro die berechnet, in welcher Menge unschwer das Kochsalzdefizit des Versuchstages wieder zu erkennen sein dürfte. Gleichzeitig damit geht nun eine sukzessive Eindickung des Blutes einher, das mit 7,26 pCt. am Morgen des zweiten Nachtages be-

---

1) Diese Berechnung gestaltet sich in einfacher Weise so, dass man für die Gesamtblutmenge eine dem Körpergewicht entsprechende Zahl nach den Feststellungen von Bischoff (10) einsetzt und aus der Abnahme des prozentualen Serumeiweissgehaltes die Zunahme der Gesamtblutmenge nach folgender Gleichung bestimmt:

$$\frac{7{,}4}{6{,}9} = \frac{x}{\text{Gesamtblutmenge.}}$$

Nach Bischoff beträgt die Gesamtblutmenge 7,5 pCt. des Körpergewichtes. In diesem Falle beträgt das Körpergewicht etwa 80000 g, mithin die Gesamtblutmenge $= 6000$ g. In die obige Gleichung eingesetzt: $\frac{7{,}4}{6{,}9} \cdot 6000 \text{ g} = x = 6440$ g, d. h. eine Zunahme der Gesamtblutmenge um 440 g hat stattgefunden.



reits wieder annähernd den Anfangswert von 7,35 pCt. erreicht. Spätere Schwankungen in der NaCl-Ausscheidung an den Nachtagen machen sich im Blute in keiner Weise bemerkbar, beruhen also auf der Ausscheidung von lediglich in den Geweben retiniertem Kochsalz.

Der eintägige Wasserbelastungsversuch bei gleicher Kochsalzzufuhr lehrt also, dass der Körper des Gesunden Flüssigkeit und Kochsalz in physiologisch-adäquaten Mengen ausschliesslich im Blut zurückbehält, welcher Vorgang in einer Körpergewichtszunahme, verminderter Kochsalzausscheidung bei zunehmender Urinmenge und in einer kurzdauernden, mit der Wasserzufuhr zunehmenden und mit deren Ende rasch wieder abklingenden Verdünnung im Serumeiweissgehalt des Blutes resp. in einer entsprechenden Vermehrung der Gesamtblutmenge seinen Ausdruck findet. Die molekulare Konzentration des Blutes wird durch die einmalige stärkere Wasserbelastung so gut wie gar nicht beeinflusst.

Tabelle IIIb. Eintägiger Wasserbelastungsversuch.

Versuchsperson B.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.	Scala	pCt. Eiw.		pCt.	pCt.
16. 11.	48,70	2550	16	16	1900	1014	0,96	0,87	16,53	0,74	13,16	83	52,8	6,72	—	—	—
17. 11.	48,95	2550	16	16	1350	1016	1,44	0,87	11,74	0,99	13,36	79	52,5	6,66	—	—	—
18. 11.	49,35	4550	16	16	3400	1010	0,71	0,53	18,02	0,56	19,04	76	52,1 52,0	6,57 6,55	0,51	0,51	0,64
19. 11.	49,00	2550	16	16	1350	1019	1,53	1,03	13,90	0,91	12,28	76	50,3	6,18	0,52	—	0,56
20. 11.	49,20	2550	16	16	1500	1015	1,24	0,87	13,00	0,79	11,80	76	49,9	6,09	—	—	—
21. 11.	49,20	2550	16	16	1300	1015	1,58	0,99	12,87	0,98	12,74	81	50,8	6,29	—	—	—

Bei dem entsprechenden an Versuchsperson B vorgenommenen Parallelversuch zu Versuch IIIa beschränkten wir uns auf eine einmalige Wasserbelastung unter Mehrzufuhr von nur 2000 ccm Flüssigkeit unter Berücksichtigung der zarteren Konstitution der Versuchsperson B. Es wurden also die Tagesration von 1800, Nahrungswasser von 750 ccm und die Zulage von 2000 ccm, zusammen also 4550 ccm Flüssigkeit, zugeführt.

Das Körpergewicht fällt bis zum Morgen des ersten Nachtages um 350 g ab, es hat also keine Retention von Wasser stattgefunden.

Die Urinmenge ist sehr gross, 3400 ccm, und die Gesamtkonzentration sinkt entsprechend ab (spez. Gew. von 1016 auf 1010; Δ von $-1,44\,^0$C auf $-0,71\,^0$C). Im Blute macht sich eine Verminderung der Serumeiweisskonzentration im Laufe des Trinktages nicht geltend, allerdings erreicht dieselbe bis zum Morgen des zweiten Nachtages mit 6,09 pCt. einen niederen Wert, der aber auch sonst bei der Versuchsperson B schon häufig ohne äussere Ursache beobachtet wurde (siehe Tab. IIb am 22. 11. u. 26. 11.).

Die Kochsalz- und Stickstoffausscheidung zeigt mit 18,02 g Kochsalz und 19,04 g Stickstoff eine bedeutende Mehrausfuhr gegenüber den bisherigen Durchschnittswerten von 16 g NaCl und 12,9 g Stickstoff. Die beiden Tatsachen der Körpergewichtsabnahme bei einer Mehrausfuhr von Kochsalz einerseits und andererseits das Fehlen einer Verdünnung der Eiweisskonzentration im Blute sprechen dafür, dass es zu einer Ausschwemmung von Kochsalz mit der grossen Urinmenge gekommen ist. Die mole-



kulare Konzentration im Serum ist im Hinblick auf die an und für sich stets niederen Werte der Versuchsperson B mit $\delta = -0{,}51^0$ C am Versuchstage selbst und $\delta = -0{,}52^0$ C am Morgen des ersten Nachtages als nicht beeinflusst zu betrachten.

Ebenso zeigt sich die Hämoglobinkonzentration äusserst konstant.

Die Gesamtasche ist am Morgen des ersten Nachtages um 0,08 pCt. abgesunken.

Im Vergleich zu den Ergebnissen des Wasserbelastungsversuches bei Versuchsperson A zeigt Versuchsperson B ein ganz verschiedenes Verhalten, das sich etwa dahin zusammenfassen lässt, dass die einmalige, stärkere Wasserzufuhr bei gleicher Kochsalzzufuhr lediglich zu einer Ausschwemmung von mehr Kochsalz und Stickstoff mit einer grossen niedriggestellten Harnmenge führt, unter entsprechender Körpergewichtsabnahme. Der Hämoglobingehalt, die Serumeiweiss- und molekulare Konzentration im Blute werden durch diesen Vorgang nicht nachweisbar beeinflusst.

Gesteigerte Wasserzufuhr auf die Dauer von 11 Tagen.

Zur experimentellen Untersuchung der Frage nach der Einwirkung länger dauernder vermehrter Wasserzufuhr wurde folgender auf Tabelle IV wiedergegebener 11 tägiger Trinkversuch an Versuchsperson A angestellt[1]).

Versuch IV.

Zu derselben konstanten Kost, die der vom normalen Menschen konsumierten entspricht, werden auf die Dauer von 11 Tagen 4200 ccm Wasser zugelegt bei gleichbleibender Kochsalzzufuhr von 16 g. Ausserdem wurden am 9. Versuchstage (7. 12.) noch 20 g Kochsalz zugelegt. Vom 12. Versuchtage ab Rückkehr zur völlig normalen Kochsalz und Wasserzufuhr.

Tabelle IV.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin							Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
													Scala	pCt. Eiw.			
Jahr 1913	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	g	pCt.				pCt.	pCt.
29. 11.	83,00	6750	16	16	4000	1005	0,51	0,40	16,00	0,36	14,40	98	54,5 56,0	7,09 7,24	— —	— —	— —
30. 11.	83,50	6750	16	16	5200	1008	0,62	0,53	27,56	0,39	20,28	93	52,7	6,70	0,57	0,60	0,85
1. 12.	83,85	6750	16	16	4700	1005	0,52	0,45	21,15	0,44	20,68	85	53,7	6,92	—	—	—
2. 12.	83,70	6750	16	16	5300	1005	0,41	0,40	21,20	0,26	13,78	88	55,1	7,22	0,57	0,60	0,81
3. 12.	83,40	6750	16	16	4700	1005	0,40	0,34	15,98	0,32	15,04	93	54,5	7,09	—	—	—
4. 12.	83,85	6750	16	16	4900	1007	0,48	0,42	20,58	0,48	23,52	97	54,7	7,13	0,60	0,63	1,27
5. 12.	83,50	6750	16	16	5300	1005	0,44	0,35	18,55	0,26	13,78	103	54,7	7,13	—	—	—
6. 12.	83,70	6750	16	16	5100	1005	0,42	0,35	17,85	0,26	13,26	93	55,2	7,24	0,55	—	—
7. 12.	83,30	6750	36	16	3800	1011	0,74	0,81	30,78	0,35	13,30	88	55,5 51,2 52,9	7,31 6,38 6,75	0,57	0,59	1,60
8. 12.	84,30	6750	16	16	5200	1004	0,44	0,42	21,84	0,26	13,56	98	54,2	7,03	0,56	0,64	1,00
9. 12	83,70	6750	16	16	4700	1006	0,50	0,48	22,56	0,32	15,04	96	54,5	7,09	—	—	—

1) Es erschien nicht ratsam, den zarteren Körper der Versuchsperson B weiteren diätetischen Einwirkungen zu unterziehen, daher sind alle folgenden Versuche lediglich an Versuchsperson A vorgenommen worden.



Datum Jahr 1911	Körpergewicht kg	Einfuhr H_2O ccm	Einfuhr NaCl g	Einfuhr N g	Urin Menge ccm	Urin Spez. Gew.	Urin Δ	Urin NaCl pCt.	Urin NaCl g	Urin N pCt.	Urin N g	Blut Hämoglobin pCt.	Blut Refraktion Scala	Blut Refraktion pCt. Eiw.	Blut ϑ	Blut NaCl pCt.	Blut Asche pCt.
10. 12.	83,70	2550	16	16	2400	1015	1,20	1,02	24,48	0,62	14,88	98	54,5	7,09	0,57	0,71	—
11. 12.	83,00	2550	16	16	1300	1020	1,64	1,25	16,25	1,18	15,34	98	55,4	7,29	0,61	0,63	0,88
12. 12.	82,80	2550	16	16	1500	1021	1,82	1,32	19,80	1,24	18,60	98	55,9	7,39	—	—	—
13. 12.	83,10	2550	16	16	1200	1021	1,91	1,51	18,09	—	—	95	56,3	7,48	—	—	—
													56,0	7,42	0,62	0,67	1,06
14. 12.	82,60	2550	16	16	1350	1021	1,91	1,54	20,87	—	—	96	53,7	6,92	0,60	—	—
													56,4	7,50	0,62	0,70	—
15. 12.	82,70	2550	16	16	1300	1022	1,91	1,59	20,73	—	—	97	55,5	7,31	—	—	—
16. 12.	82,60	2550	16	16	1200	1022	1,87	1,43	17,16	1,10	13,20	99	54,9	7,18	—	—	—
17. 12.	82,50	2550	16	16	1300	1021	1,95	1,40	18,20	1,11	14,43	99	—	—	—	—	—
18. 12.	82,40	2550	16	16	1350	1022	1,82	1,37	18,49	1,12	15,12	98	—	—	0,56	0,68	—

Die Kost war dieselbe wie in Versuch I, II und III.

Es wurden auf die Dauer von 11 Tagen ausser der Tagesration von 1800 ccm und dem Nahrungswasser 750 ccm noch 4200 ccm, zusammen also 6750 ccm Flüssigkeit täglich zugeführt. Am neunten Versuchstage wurde ausserdem zur Prüfung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren eine einmalige Kochsalzbelastung von 20 g Kochsalz eingeschaltet.

Bevor nun zur Besprechung der einzelnen Detailbeobachtungen dieses Trinkversuches übergegangen werden soll, erweist es sich als zweckmässig, zunächst zum besseren Verständnis des Effektes dieser länger dauernden Wasserzufuhr eine vergleichende summarische Betrachtung der gesamten Kochsalz-, Stickstoff- und Wasser-Ein- und Ausfuhr während der Vorperiode von 19 Tagen, der Trinkperiode von 11 Tagen

Tabelle V. Bilanz der NaCl-, H_2O-, und N-Einfuhr und Ausfuhr im Urin während der 19tägigen Vorperiode.

Versuchsperson A.

Datum	NaCl-Einfuhr g	NaCl-Ausfuhr g	H_2O-Einfuhr ccm	H_2O-Ausfuhr ccm	N-Einfuhr g	N-Ausfuhr g
10. 11.	16	18,96	2550	1200	16	14,88
11. 11.	16	14,38	2550	1050	16	15,43
12. 11.	16	15,33	2550	1050	16	10,39
13. 11.	36	32,40	2550	1800	16	16,56
14. 11.	16	19,68	2550	1200	16	16,32
15. 11.	16	15,84	2550	1100	16	15,95
16. 11.	16	17,36	2550	1150	16	15,18
17. 11.	16	17,00	2500	1650	16	13,36
18. 11.	16	13,33	5550	3100	16	17,05
19. 11.	16	18,13	2550	1550	16	14,26
20. 11.	16	13,63	2550	1350	16	12,82
21. 11.	16	13,23	2550	1050	16	11,76
22. 11.	16	20,59	2550	1450	16	21,89
23. 11.	16	14,14	2550	1150	16	17,94
24. 11.	36	33,84	1250	1800	16	16,92
25. 11.	16	17,40	2550	1000	16	13,80
26. 11.	16	16,40	2550	1000	16	12,50
27. 11.	16	16,50	2550	1100	16	14,85
28. 11.	16	11,11	2550	1100	16	10,89
	344	339,25	50150	25850	304	282,75
	etwa 100 pCt. der Einfuhr.		etwa 50 pCt. der Einfuhr.		etwa 93 pCt. d. Einfuhr.	

und der Nachperiode von 9 Tagen hier einzuschalten. Diese summarische Betrachtungsweise unterbricht ja in gewisser Beziehung die Einheitlichkeit der Darstellung des Trinkversuches, lässt sich aber zur Gewinnung eines Urteiles über die Gesamtleistung der Nierentätigkeit während der genannten Versuchsabschnitte nicht umgehen.

Es folgt also zunächst auf Tabelle V die Vergleichsbilanz der gesamten Ein- und Ausfuhr an den 19 Beobachtungstagen vor dem Beginne des Trinkversuches, wobei die jeweiligen Zulagen der betreffenden Versuchtstage stets mit eingerechnet sind, als handele es sich um unbeabsichtigte Schwankungen der Nahrungsmittelzufuhr. Die Veränderungen im Blute sind an entsprechender Stelle eingehend erörtert worden.

Wie aus Tabelle V hervorgeht, betrug während der Vorperiode die Kochsalzausfuhr annähernd 100 pCt. der Einfuhr, die Wasserausfuhr etwa 50 pCt. der Einfuhr und die Stickstoffausfuhr etwa 93 pCt. der Einfuhr. Das Körpergewicht ist während dieser 19 Vortage von 84,75 kg auf 83,00 kg gesunken.

Tabelle VI. Bilanz der NaCl-, H_2O-, und N-Einfuhr und der Ausfuhr im Urin während der 11tägigen Trinkperiode.

Versuchsperson A.

Datum	NaCl-Einfuhr g	NaCl-Ausfuhr g	H_2O-Einfuhr ccm	H_2O-Ausfuhr ccm	N-Einfuhr g	N-Ausfuhr g
29. 12.	16	16,00	6750	4000	16	14,04
30. 12.	16	27,56	6750	5200	16	20,28
1. 12.	16	21,15	6750	4700	16	20,68
2. 12.	16	21,20	6750	5300	16	13,78
3. 12.	16	15,98	6750	4700	16	15,04
4. 12.	16	20,58	6750	4900	16	23,52
5. 12.	16	18,55	6750	5300	16	13,78
6. 12.	16	17,85	6750	5100	15	13,26
7. 12.	36	30,78	6750	3800	16	13,30
8. 12.	16	21,84	6750	5200	16	13,56
9. 12.	16	22,56	6750	4700	16	15,04
	196	234,05	74250	52900	176	176,28
	etwa 115 pCt. der Einfuhr.		etwa 70 pCt. der Einfuhr.		etwa 100 pCt. d. Einfuhr.	

Es stieg in der Trinkperiode die Kochsalzausfuhr gegenüber 100 pCt. der Einfuhr (in der Vorperiode) auf 115 pCt., die Wasserausfuhr von 50 pCt. auf 70 pCt., die N-Ausfuhr von 93 pCt. auf 100 pCt.

Tabelle VII. Bilanz der NaCl-, H_2O- und N-Einfuhr und der Ausfuhr im Urin während der 9tägigen Nachperiode.

Versuchsperson A.

Datum	NaCl-Einfuhr g	NaCl-Ausfuhr g	H_2O-Einfuhr ccm	H_2O-Ausfuhr ccm	N-Einfuhr g	N-Ausfuhr g
10. 12.	16	24,48	2550	2400	16	14,88
11. 12.	16	16,25	2550	1300	16	15,34
12. 12.	16	19,80	2550	1500	16	18,60
13. 12.	16	18,09	2550	1200	—	—
14. 12.	16	20,87	2550	1350	—	—
15. 12.	16	20,73	2550	1300	—	—
16. 12.	16	17,16	2550	1200	16	13,20
17. 12.	16	18,20	2550	1300	16	14,43
18. 12.	16	18,49	2550	1350	16	15,12
	144	174,07	22950 rund 23000	12900 rund 13000	96	91,75 rund 92,00
	121 pCt. der Einfuhr.		57 pCt. der Einfuhr.		etwa 97 pCt. d. Einfuhr.	



In der Nachperiode macht sich eine noch stärkere Steigerung der prozentualen Kochsalzausfuhr im Urin — auf 121 pCt. der Einfuhr gegenüber 115 pCt. der Trinkperiode — geltend. Dabei fällt die Wasserausscheidungsbilanz von 70 pCt. der Trinkperiode auf nunmehr 57 pCt. der Einfuhr beträchtlich ab, während auch die Stickstoffausfuhr prozentual mit 97 pCt. auf annähernd derselben Höhe wie während der Trinkperiode, 100 pCt., bleibt.

Die nachstehende kleine Uebersicht mag diese Verhältnisse noch besser veranschaulichen.

Ausfuhr im Urin	CaCl-Ausfuhr	H_2O-Ausfuhr	N-Ausfuhr
Vorperiode	100 pCt.	50 pCt.	93 pCt.
Trinkperiode	115 „	70 „	100 „
Nachperiode	121 „	57 „	97 „

Es lässt sich also über die vergleichenden Ausfuhrbilanzen der Hauptausscheidungsprodukte: Kochsalz, Wasser und Stickstoff etwa folgendes sagen: Eine länger dauernde Wasserzufuhr führt zu einer prozentual dauernd etwas höheren Stickstoff- und beträchtlich höheren Kochsalzausscheidung, welche während des Trinkens mit einer grösseren Urinmenge ausgeschieden wird, aber keineswegs damit ihr Ende erreicht, dass die Versuchsperson aufhört zu trinken, sondern auch in der Nachperiode zunächst noch einige Tage lang fortbesteht, nunmehr allerdings bei einer kleineren Urinmenge.

Bei der Besprechung der Einzelheiten der Trinkperiode selbst erfordert der erste Trinktag eine gesonderte Betrachtung, da sich der Uebergang zu der neuen diätetischen Massnahme in ganz auffälliger Weise gerade während der ersten 24 Stunden geltend macht. Die Urinmenge von 4000 ccm ist im Vergleiche zu den durchweg höheren, von der Kochsalzbelastung am neunten Trinktage abgesehen, der folgenden Tage noch relativ klein, während das Körpergewicht um 500 g steigt. Es wurde also Wasser im Körper retiniert.

Die Kochsalzausscheinung ist ebenfalls im Vergleiche zu den späteren Werten, und unter Berücksichtigung der relativ doch grossen Urinmenge, gegenüber der Vorperiode mit 16 g sehr gering. Es wurde also nicht nur Wasser, sondern auch entsprechend Kochsalz während des ersten Trinktages retiniert, und zwar lehrt die vom Morgen des ersten Trinktages bis zum Morgen des zweiten Trinktages um 0,39 pCt. fallende Serumeiweisskonzentration und der um 5 pCt. sinkende Hämoglobingehalt, dass eine Ansammlung von Wasser ausschliesslich wieder nur im Blute stattgefunden haben muss.

Auch vom zweiten zum dritten Nachtage noch steigt das Körpergewicht an, während die Serumeiweisskonzentration (0,92 pCt.) und Hämoglobin (85 pCt.) ebenfalls mit niederen Werten das Fortbestehen der Hydrämie anzeigen.

Erst mit dem vierten Nachtage beginnt nun unter stetem Körpergewichtsverlust ein allmähliches Ansteigen der Refraktometer- und Hämoglobinwerte bis zum Morgen des neuten Trinktages, an welchem die Kochsalzbelastung diesen Anstieg unterbricht.

Der eingeschaltete Kochsalzbelastungsversuch zeigt, dass die Konzentrierfähigkeit der Nieren in vollstem Umfange erhalten geblieben ist. Die Gesamtkonzentration nimmt zu (spez. Gew. 1005 auf 1011; Δ von $-0{,}42^{0}$C auf $-0{,}74^{0}$C) und es wird die grösste Menge des zugeführten NaCl mit 30,78 g innerhalb 24 Stunden wieder ausgeschieden. Dabei kommt es zu einer Gewichtszunahme von 1000 g bei einer bedeutenden Herabsetzung der Serumeiweisskonzentration um 1 pCt., also wiederum Retention von Wasser fast ausschliesslich im Blut. Auf die Gesamtblutmenge berechnet etwa 850 ccm mehr Gesamtblut.



Die molekulare Konzentration lässt im Gegensatz zu dieser zweimal nachgewiesenen Verdünnung im Blute unter der Einwirkung der grossen Flüssigkeitszufuhr niemals eine Verdünnung, sondern eine gerade gegenteilige Veränderung erkennen, insofern sie gleich zu Anfang auf den hohen Wert $\delta = -0{,}57$ sich einstellt und äusserst hartnäckig an diesem hohen Werte festhält. Liegen doch die Durchschnittswerte der gesamten Vorperiode alle unter $\delta = -0{,}56^0$ C, natürlich soweit sie durch starke Belastungsversuche nicht beeinflusst sind. Der Kochsalzgehalt des Serums ist mit geringen Schwankungen normal hoch, dagegen erreichen die Aschewerte gegen die Durchschnittswerte von 0,7 pCt. bis 0,9 pCt. mit 1,27 pCt. und 1,6 pCt. ganz merkwürdig hohe Werte.

Mit der Wiedereinführung der gewöhnlichen Flüssigkeitsmengen tritt nun ein allmählicher Anstieg der Serumeiweisskonzentration ein, welchen ziemlich gleichsinnig auch das Hämoglobin mitmacht.

Gleichzeitig aber kommt es in der molekularen Konzentration zu einem erstaunlichen Anstieg der Werte, die am zweiten Nachtage bereits bis $\delta = -0{,}61$, am vierten Nachtage sogar bis $\delta = -0{,}63^0$ C ansteigen. Erst mit dem neunten Nachtage erreichen die Konzentrationswerte wieder normale Zahlen.

Das Körpergewicht nimmt in der Nachperiode beträchtlich ab und erreicht die niedersten, überhaupt beobachteten Werte, welche niemals während der ganzen Vorperiode erreicht worden waren.

Es erscheint angebracht, an dieser Stelle der Ausführungen auch über einige bemerkenswerte subjektive Empfindungen während des Trinkversuches und seiner Nachperiode zu berichten. Zunächst machte die Bewältigung der grossen Flüssigkeitsmenge in den ersten 2 Tagen bedeutend grössere Schwierigkeiten als gegen das Ende des Trinkversuches hin, wo die 6 Liter täglich spielend leicht konsumiert wurden. Das Allgemeinbefinden war ebenfalls anfänglich bedeutend stärker beeinträchtig durch Kopfdruck und grosse Müdigkeit, während später völliges Wohlbefinden und dauernd ein gewisses gleichmässiges Durstgefühl sich einstellte. Dieses Durstgefühl steigerte sich nun in den ersten Nachtagen zu der äusserst unangenehmen Empfindung des Verdurstens und dem Gefühle einer inneren Hitze, für deren Beseitigung das damalige Quantum Flüssigkeit nicht im entferntesten ausreichte. Erst ganz allmählich kehrte die normale Empfindung wieder zurück.

Die Betrachtung des gesamten 11tägigen Trinkversuches lehrt, dass die Ueberschwemmung des Körpers mit abundanten Flüssigkeitsmengen bei gleichbleibender Nahrungs-, insbesondere Kochsalzzufuhr eine allmähliche Kochsalzverarmung der Körpergewebe zur Folge hat. **Es kann also eine an und für sich chlorreiche Kost für den Organismus chlorarm sein, wenn ihn eine genügend grosse Wassermenge durchspült.**

Auch nach Rückkehr zu der gewohnten Flüssigkeitszufuhr bleibt die vermehrte Chlorausscheidung zunächst noch bestehen und stellt sich erst langsam wieder auf die Norm ein.

Das Körpergewicht zeigt während der Trinktage eine im ganzen stets gleichbleibende Höhe, während in der Nachperiode eine deutliche Tendenz zum sukzessiven Abfall, selbst unter die niedersten, während der ganzen Versuchsdauer überhaupt beobachteten Gewichtssenkungen zum Ausdruck kommt. Diesen beiden Phasen der Körpergewichtskurve entspricht nun im Blute ein sehr merkwürdiger, a priori nicht erwarteter Vorgang. Während der Trinkperiode tritt nach einer anfänglichen kurz dauernden Blutverdünnung in den zwei ersten Trinktagen eine deut-



liche Eindickung der Serumeiweisskonzentration auf. Refraktometerwerte und Hämoglobin beweisen dies in gleichsinnig zunehmenden Zahlen. Nicht nur die Eiweisswerte des Blutserums allein nehmen infolge längeren Trinkens zu, sondern auch die Zahlen für die Gefrierpunktserniedrigung und überdies in erstaunlicher Weise die Gesamtaschenwerte. Es wird dadurch wiederum die Vermutung geweckt, dass mit dem intermediären Wasseraustausch osmotisch wirksame Bestandteile aus den Geweben in den Kreislauf gelangen. Der prozentuale Kochsalzgehalt des Serums bewegt sich während des Trinkens durchaus um, oder nur wenig unter den als normal bekannten Werten und liefert damit einen Anhaltspunkt dafür, dass es im menschlichen Körper ausreichende Kochsalzdepots geben muss, welche ihn vor zu starker Kochsalzverarmung schützen.

Während der Nachperiode, also zur Zeit der sukzessiven Körpergewichtsabnahme kommt es nun im Blute zu einer noch stärkeren Eindickung, die Serumeiweisskonzentration nimmt, diesmal ohne Mitbeteiligung des Hämoglobins, noch etwas zu.

Die auffälligste Veränderung zeigt zweifellos die molekulare Konzentration in einem Anstieg zu pathologisch hohen Werten wie $\delta = 0{,}63$ am Morgen des 5. Nachtages. Ebenso muss aber auch der abnorm grosse prozentuale Kochsalzgehalt am gleichen Tage auffallen, zumal wenn man sich erinnert, dass ja auch während der ganzen zur Beobachtung gelangten Nachperiode die Kochsalzausscheidung im Urin sehr hoch war. Berücksichtigt man nun noch die äusserst peinliche **subjektive Durstempfindung** gerade während dieser Tage, so lässt sich vielleicht daraus der Schluss ziehen, dass es hier infolge der Wasserentziehung zu einer Art von Kochsalzstauung im Blute gekommen ist. Der Körper hat das Bestreben, das in den Geweben verloren gegangene Kochsalz wieder rückläufig zu ersetzen und die dazu benötigten Kochsalzmengen sind auf ihrem Wege nach den Geweben hin hier im Blute angetroffen worden. Erst allmählich findet nun vom Blute aus der Ausgleich im mineralischen Stoffwechsel statt.

Kochsalzarme Periode.

Wie bereits in dem Versuchsplan erwähnt ist, sollte nunmehr untersucht werden, welche Veränderungen in der Blutzusammensetzung, insbesondere in der molekularen Konzentration des Blutes durch eine längerdauernde Herabsetzung des Kochsalzgehaltes der Nahrung auf ein Mindestmass zustande kommen. Aus äusseren Gründen konnte diese kochsalzarme Periode nicht sofort an die Untersuchungen der kochsalzreichen Versuchsperiode angeschlossen werden, sondern es liegt zwischen diesen beiden Hauptabschnitten ein Zeitraum von 7 Wochen. Infolgedessen war es notwendig, wieder von der ursprünglichen Standardkost auszugehen, um die notwendigen Vergleichswerte zu erhalten. In der Tat stimmen nun auch die Werte der 3 Einstellungstage vom 6. 2. bis 8. 2. 14 auf Tabelle VIII mit den Durchschnittszahlen des ersten Versuchsabschnittes



sowohl was Urin angeht, als auch die Blutzusammensetzung betrifft, gut überein.

Stickstoffbestimmungen im Urin wurden während dieser zweiten Periode nicht ausgeführt.

Versuch V.

Kochsalzarme Kost mit 3tägiger vermehrter Wasserzufuhr.

Tabelle VIII. Kochsalzarme Periode mit 3tägiger Wasserbelastung.

Versuchsperson A.

Datum	Körpergewicht	Einfuhr			Urin					Blut					
		H_2O	NaCl	N	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		Hämoglobin	Refraktion		δ	NaCl	Asche
Jahr 1914	kg	ccm	g	g	ccm			pCt.	g	pCt.	Scala	pCt. Eiw.		pCt.	pCt.
6. 2.	86,1	2550	16	16	1000	1021	1,69	1,20	12,00	96	55,5	7,31	—	—	—
7. 2.	86,3	2550	16	16	1100	1019	1,40	1,23	22,14	96	55,5	7,31	0,56	0,64	0,92
8. 2.	85,1	2550	16	16	1100	1023	1,99	1,53	16,83	98	56,0	7,42	—	—	—
9. 2.	84,9	1850	3	16	900	1026	1,98	0,97	8,73	97	56,2	7,46	—	—	—
10. 2.	84,8	1850	3	16	800	1025	1,92	0,60	4,80	97	56,9	7,60	—	—	—
11. 2.	84,5	1850	3	16	700	1027	1,93	0,36	2,52	97	57,9	7,82	—	—	—
12. 2.	84,2	1850	3	16	500	1027	1,97	0,42	2,10	97	58,9	8,03	0,58	0,71	1,12 [1]
13. 2.	84,0	4350	3	16	2100	1009	0,62	0,14	2,94	98	57,9	7,82			
										82,5	56,4	7,50	—	—	—
14. 2.	84,4	4350	3	16	2900	1006	0,58	0,11	3,04	85	56,4	7,50	—	—	—
15. 2.	84,2	4350	3	16	3100	1009	0,55	0,11	3,25	85	56,4	7,50	0,59	0,79	1,00
16. 2.	84,4	1850	3	16	800	1023	1,52	0,26	2,08	83	56,9	7,60	—	—	—
17. 2.	84,1	1850	3	16	900	1021	1,24	0,26	2,34	85	57,2	7,67	—	—	—

[1]) NaCl, Asche und δ am 13. 2. morgens vor Aufnahme der Wasserzulage.

Ueberblicken wir die ersten Tage des Versuches, so bemerken wir vor allem eine Aenderung im Wasser- und Kochsalzgehalt der Nahrung. Wie aus der mit Diät II bezeichneten Tabelle am Ende des Versuchsplanes, Seite 142, ersichtlich, beträgt der Wassergehalt dieser Diät rund 1350 g, während die Kochsalzzufuhr auf nur 3 g täglich reduziert ist. Ausser diesem Nahrungswasser von 1350 g wurden noch 500 ccm dünner Tee, zusammen also 1850 ccm Flüssigkeit zugeführt.

Wie wir dies seit langem aus den Arbeiten der verschiedensten Autoren kennen, nimmt der NaCl-Gehalt im Urin in diesen Tagen allmählich ab und erreicht erst am dritten Versuchstage nach vorausgehender, ziemlich beträchtlicher negativer Kochsalzbilanz (am ersten Tag = — 5,73 g, am zweiten Tag = — 1,8 g) das Kochsalzgleichgewicht mit einer etwa 2—2 $^1/_2$ g Kochsalz betragenden Ausfuhr im Urin. Dieser Ausscheidungsvorgang vollzieht sich mit einer ausserordentlich starken Beschränkung des Wassergehaltes im Urin; bei einer Gesamtwasserzufuhr von 1850 ccm beträgt die Ausfuhr am vierten kochsalzarmen Tage nur 500 g, d. h. nur 28 pCt. der Einfuhr.

Die Betrachtung des Körpergewichtes in diesen Tagen klärt uns darüber auf, dass diese abnorm geringen Urinmengen nicht etwa die Folge einer Wasserretention im Körper sind, d e n n g l e i c h z e i t i g s i n k t d a s



Körpergewicht von Tag zu Tag um einige 100 g ab. Wenn es auch nicht angängig wäre, diese Körpergewichtsabnahme nur auf etwaige Wasserverluste zu beziehen, da wir ja eine gegen früher auch sonst ziemlich stark veränderte Kost von geringerem Kaloriengehalt verabreicht haben, so werden wir doch annehmen können, dass der Gesamtwassergehalt des Körpers nicht zugenommen hat. Also muss die extrarenale Ausscheidung in ganz besonderer Weise zugenommen haben.

Für die Beurteilung der molekularen Blutzusammensetzung steht uns leider in den 4 ersten kochsalzarmen Tagen nur eine einzige Bestimmung zur Verfügung, während Hämoglobinkonzentration und Serumeiweissgehalt täglich bestimmt wurden. Aus diesem letzteren ist ersichtlich, dass der Wassergehalt des Blutes in den ersten vier kochsalzarmen Tagen allmählich abnimmt. Der Serumeiweissgehalt nimmt in dieser Zeit von 7,46 pCt. auf 8,03 pCt. im ganzen also um 0,57 pCt. zu. Aus den Hämoglobinbestimmungen ist dagegen keine Aenderung ablesbar.

Ueberraschenderweise nimmt der Gehalt des Blutes an osmotisch wirksamen Bestandteilen in der kochsalzarmen Periode deutlich zu. Die Gefrierpunktserniedrigung verändert sich von $\delta = -0{,}56^{0}$ C auf $\delta = -0{,}59^{0}$ C. Auch der Kochsalzgehalt des Blutes nimmt in dieser Periode, deren Charakteristikum die Entziehung des Kochsalzes darstellt, nicht ab, sondern beträchtlich zu und zwar steigt er von 0,64 pCt. auf 0,71 pCt., also um 0,7 pCt. an.

Auch im Gesamtaschengehalt fällt eine Vermehrung der aschefähigen Substanzen auf von 0,92 pCt. auf 1,12 pCt.
An diesen ganzen Verhältnissen **ändert die Vermehrung des Wassergehaltes um 2500 ccm, die vom 13. 2. bis 15. 2., also 3 Tage lang durchgeführt wurde, nur wenig. Auch jetzt noch bleibt die Ausfuhr von Wasser im Urin sehr stark hinter der Einfuhr zurück**; das Kochsalzgleichgewicht bleibt so ziemlich erhalten; irgendwelche deutlichen Körpergewichtsschwankungen bleiben ebenfalls aus.

Der Wassergehalt des Blutes hingegen nimmt jetzt, wie dies in ganz besonders charakteristischer Weise aus Hämoglobin- und Serumeiweisskonzentration hervorgeht, deutlich zu. Im Laufe des ersten Tages mit vermehrter Wasserzufuhr beobachten wir vom Morgen bis zum Abend einen Hämoglobinsturz von 98 pCt. auf 85,5 pCt., also um im ganzen 15,5 pCt. Mit der Wasserentziehung steigt der Hämoglobin- und Serumeiweissgehalt auch in entsprechendem Masse wieder an. Die molekulare Konzentration des Blutes dagegen bleibt auch jetzt noch abnorm hoch. Die Gefrierpunktserniedrigung beträgt nunmehr $\delta = -0{,}59^{0}$ C, hat also bereits die Grenzwerte des Normalen überschritten. Der Kochsalzgehalt des Blutes ist ebenfalls noch weiter angestiegen, während der Gesamtaschengehalt etwas abgesunken ist, aber noch immer einen Wert beibehält, der über den Normalwerten liegt.

Das Resultat dieses Versuches lässt sich dahin zusammenfassen, dass die kochsalzarme Ernährung nicht, wie man a priori annehmen sollte, eine Verminderung des Kochsalzgehaltes, eine Herabsetzung der molekularen Konzentration und eine Abnahme der Aschenbestandteile im Blute mit sich bringt, sondern



dass, so paradox es auch scheinen mag, die kochsalzarme Ernährung eine Anreicherung des Blutes an Kochsalz, eine Steigerung der osmotischen Konzentration und eine Zunahme der Aschebestandteile bewirkt.

Diese Tatsachen haben mit dem Wassergehalt des Blutserums nichts zu tun, wie uns der in die kochsalzarme Periode eingeschaltete Trinkversuch zeigt; die kochsalzarme Ernährung an sich führt zu einer Verringerung des Wassergehaltes, die vermehrte Wasserzufuhr jedoch zu einer Vermehrung des Wassergehaltes im Blute. Die Dauer des Trinkversuches ist nicht lange genug gewählt worden, als dass wir mit Sicherheit den Schluss ziehen können, dass die Wasseranreicherung des Blutes in diesem Trinkversuche nicht ebenso wie beim Trinkversuche bei kochsalzreicher Ernährung (siehe Tabelle IV) nur eine vorübergehende Erscheinung sei und später einer Eindickung Platz machte.

Unabhängig davon, darauf möge nochmals hingewiesen werden, bleiben die Veränderungen in der molekularen Konzentration, im Kochsalz- und Aschegehalt des Blutes unverändert bestehen.

Die vorstehenden Untersuchungen geben uns ein Bild von dem Einfluss gewisser diätetischer Massnahmen auf die chemische Zusammensetzung, insbesondere auf die molekulare Konzentration des Blutes. Sie führen uns gelegentlich vor durchaus neue Tatsachen, deren Verständnis nicht immer einfach ist.

Der seinerzeit von H. Strauss erhobene Befund einer **Steigerung der gesamten osmotischen Konzentration** des Blutes beim Normalen im Anschluss an eine bedeutendere Kochsalzbelastung mit der Nahrung, den neuerdings Socin nachprüfte und bestätigte, hat sich auch in unseren Versuchen als richtig erwiesen. Besonders interessant aber war der Umstand, dass eine mit der Kochsalzbelastung gleichzeitig einsetzende Wasserentziehung die molekulare Zusammensetzung des Blutes nicht wesentlich beeinflusste, dagegen die prozentuale Kochsalzkonzentration und den Aschegehalt des Blutes, die bei gleichzeitiger Wasserzufuhr sich nur wenig änderten, in höherem Grade steigerte. Die Beobachtung des Körpergewichtes und der Urinausscheidung klärt uns darüber auf, dass die Eindickung bei relativ geringer Wasserzufuhr dadurch zustande kommt, dass der Körper mit der Ausfuhr des eingeführten Kochsalzes Wasser durch die Nieren verliert. Dadurch wird klar, warum in dem einen Falle die Kochsalzkonzentration des Blutes sich kaum verändert, im anderen Falle hingegen steigt. Im ersten Falle, d. h. bei gleichbleibender Kochsalzkonzentration, verdünnt sich das Blut; mit dieser Verdünnung resp. Blutvermehrung wurde auch die absolute Menge an Kochsalz im Gesamtblut wesentlich gesteigert bei gleichbleibender prozentualer Konzentration. Im anderen Falle, d. h. bei gesteigerter prozentualer Kochsalzkonzentration, hatte sich das Blut eingedickt, hatte also an Gesamtvolumen eingebüsst.

Aus dem Vergleiche der NaCl-Werte im Blut, dem Gesamtaschegehalt und der Gefrierpunktserniedrigung muss geschlossen werden, dass mit dem Uebergang von Wasser aus den Depots des Körpers in das Blut eine Einschwemmung von noch anderen osmotisch wirk-



samen Substanzen neben dem Kochsalz, das lediglich in isotonischer Lösung auftritt, erfolgt. Es kann sich dabei um ganz verschiedenartige Substanzen handeln, um mineralische (siehe Erhöhung des Gesamtaschengehaltes) wie auch um organische Substanzen, wie Zucker, stickstoffhaltige Moleküle usw.

Umgekehrt ist die geringere Erhöhung der molekularen Konzentration des Blutes bei der Versuchsanordnung, bei welcher eine Wasserbeschränkung in der Nahrung stattgefunden hatte, und bei der im Anschlusse daran die prozentuale Kochsalzkonzentration im Blut erheblich anstieg, erst daraus zu verstehen, dass die Fluxion von Wasser aus den Geweben nach dem Blute hin nicht im Verhältnis stand zu der nach den Nieren hin stattfindenden Flüssigkeitsbewegung aus dem Blut.

Der Effekt auf die Ausscheidung des Kochsalzes im Urin blieb in beiden Fällen genau derselbe, ja die Uebereinstimmung erscheint geradezu merkwürdig. Wir ersehen daraus, dass uns die **Beobachtung des Urins allein über die Vorgänge des intermediären Stoffwechsels nur in sehr geringem Umfange orientieren kann.**

Nicht weniger eingreifende Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes, als eine stärkere Kochsalzbelastung, schafft, wie uns Versuch IV zeigt, die Wasserbelastung und zwar sofern sie über einen längeren Zeitraum ausgedehnt wird. Es mag zunächst wohl paradox erscheinen, wenn wir festgestellt haben, dass die molekulare Zusammensetzung des Blutes dadurch eine Erhöhung erfährt. Ja, in ganz eigenartiger Weise nimmt der Gehalt des Blutes an mineralischen Bestandteilen zu und diese erreichen während der Trinkperiode den höchsten von uns beobachteten Wert mit einem Gesamtaschegehalt von 1,6 pCt; daran kann auch das Chlor in hervorragender Weise beteiligt sein, denn es zeigt durchweg prozentual hohe Zahlen, zuweilen Zahlen, die die Norm wesentlich übersteigen.

Man darf vielleicht annehmen, dass der grosse Umsatz an Wasser den Austausch zwischen Blut und Geweben in besonderer Weise anregt und Stoffe aus den Gewebsdepots in das Blut gelangen lässt.

Eine Stütze für diese Annahme bildet die grosse negative Kochsalzbilanz des Körpers und die zeitweilig negative Stickstoffbilanz. Im intermediären Stoffwechsel vollziehen sich also ganz ähnliche Vorgänge infolge des erhöhten Wasserwechsels, wie durch die Darreichung abundanter Kochsalzmengen bei eingeschränkter Flüssigkeitszufuhr.

Weit merkwürdiger, als diese Tatsachen sind, muss es aber erscheinen, dass auch im Gefolge der Kochsalzentziehung die osmotische Konzentration im Blute des Normalen ansteigen kann. Von einem Abfall, der a priori zu erwarten gewesen wäre, wurde in unserem Versuche nichts bemerkt. Die Kochsalzkomponente spielt dabei eine ganz besonders grosse Rolle. Wir beobachteten bei länger dauerndem Kochsalzminimum der Ernährung die allergrössten prozentualen Kochsalzzahlen, die auf 0,71 pCt. bis 0,79 pCt. anstiegen. Es darf nicht vergessen werden, dass der Wassergehalt im Blutserum (refraktometrisch bestimmt) in dieser Zeit abnimmt, dass also in der Schätzung der absoluten Kochsalzmenge darauf Rücksicht genommen werden muss, dennoch bleibt die interessante Tatsache bestehen, die hier

lediglich konstatiert werden soll. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um die Frage einer Erklärung zuzuführen. Wir dürfen uns aber nicht verhehlen, dass die vorstehenden Beobachtungen in einem gewissen Gegensatz zu den theoretischen Vorstellungen stehen, die man sich im allgemeinen von dem Konzentrationsverhältnis macht, in welchem Blut und Urin zueinander stehen. Solche Vorstellungen finden sich sporadisch in der Literatur und werden meist in mehr allgemeinen Wendungen geäussert.

So stellt z. B. Snapper (10) fest, dass bei chlorreicher Nahrung der Chlorgehalt des Serums ansteige. Im ganzen gewinnt man jedoch den Eindruck, dass es an grösseren Reihenuntersuchungen nach dieser Richtung hin überhaupt noch fehlt.

Das Resultat unserer Versuche lässt sich im wesentlichen in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Eine einmalige Mehrzufuhr von Kochsalz ohne Mehrzufuhr von Wasser bei einer normalen Standardkost führt je nach dem Znstand der Wasserdepots im Körper entweder zu einer kurzdauernden Erhöhung der molekularen Konzentration des Blutes, die z. T. durch Einströmen von achloriden Mineralbestandteilen bedingt ist, oder zu einer längerdauernden Hydrämie bei verzögerter Kochsalzausscheidung. Bei gleichzeitiger Einschränkung der Wasserzufuhr kann es hier anfangs zu einer Störung der Blutisotonie kommen, indem nicht rasch genug entsprechende Wassermengen aus den Gewebsdepots nachströmen.

2. Einmalige grössere Wasserzufuhr braucht die Blutzusammensetzung nicht in erkennbarer Weise zu beeinflussen. Sie führt, wie bekannt, zu gesteigerter NaCl- und N-Ausfuhr.

3. 11 Tage dauernde vermehrte Flüssigkeitszufuhr (täglich $6^1/_2$ Liter) führt zu einer Verschiebung zwischen der renalen und extrarenalen Wasserausscheidung, indem relativ mehr Wasser durch die Nieren, weniger auf extrarenalem Wege ausgeschieden wird. (Relatives Ansteigen der Harnmengen bei gleichbleibendem Körpergewichte.) Hierbei dickt sich das Blut ein und seine molekulare Konzentration nimmt zu. Die Nieren büssen dabei ihre normale Konzentrierfähigkeit nicht ein.

Der Uebergang dieser Trinkperiode zu einer solchen mit normaler Flüssigkeitszufuhr bewirkt zunächst eine weitere Eindickung des Blutes und einen weiteren Anstieg der osmotischen Konzentration. Die Gefrierpunktserniedrigung kann hierbei Werte erreichen, wie sie bisher nur bei Nierenkranken im Stadium der renalen Dekompensation beobachtet worden sind.

4. Bei kochsalzarmer Kost kann eine Zunahme der extrarenalen Ausscheidung eintreten. Hierbei dickte sich in dem beobachteten Falle das Blut ein und die molekulare Konzentration nahm zu.

Literaturverzeichnis.

1. **Magnus**, Ueber die Veränderungen der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44.
2. **Böhme**, Ueber die Schwankungen der Serumkonzentration usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 103.
3. **Veil**, W. H., Ueber die klinische Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112 u. 113.
4. **Steyrer**, Ueber osmotische Analyse des Harns. Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys. u. Path. 1902. Bd. 2.
5. **Grossmann**, J., Ueber den Einfluss von Trinkkuren auf den osmotischen Druck des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 276.
6. **Salge**, Die physikalischen Erscheinungen des Blutes beim gesunden und kranken Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1 u. 2.
7. **Burian** u. **Drucker**, Gefrierpunktsbestimmungen an kleinen Flüssigkeitsmengen. Zentralbl. f. Phys. Bd. 23.
8. **Stolte**, K., Eine einfache und zuverlässige Methode der Aschenanalyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 35. S. 104.
9. **Bischoff**, zitiert nach **Tigerstedt**, Lehrbuch der Physiologie. Leipzig 1905.
10. **Snapper**, Ueber den Zusammenhang zwischen Funktion der Nieren und Chlorretention bei fieberhaften Krankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 111. S. 429.



XV.

Aus der III. medizinischen Klinik der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. Chvostek).

Ueber den sogenannten Innenkörper der Erythrozyten.

Von

Dr. **H. Müller.**

Trotz der zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre sind wir über die Pathogenese der perniziösen Anämie noch nicht zu einer definitiven Auffassung gelangt. Auch ist es bisher noch nicht gelungen, im Tierexperiment ein Blutbild hervorzurufen, das dem der menschlichen Perniziosa gleicht. Dagegen ist es uns schon seit langem bekannt, dass gewisse hämotoxische Agenzien zu einer Veränderung des Blutbildes Anlass geben, die dem des Morbus Biermer nahe kommen. Es haben sich deshalb eine Reihe von Autoren mit dieser Anämie beschäftigt, wie die zahlreichen Arbeiten von Pappenheim und seinen Mitarbeitern beweisen. Diese Anämie bot umsomehr dem Studium Anreiz, als dabei im Erythrozyten Veränderungen ganz besonderer Art auftreten, nämlich die Innenkörper. Das Vorkommen dieser Erythrozytenveränderungen ist seit langem bekannt (Ries, Heinz, Huber, Ehlich und Lindenthal), doch wurden wir erst in letzter Zeit durch die Arbeiten von Pappenheim und Suzuki, und Dora Friedstein über ihre farbchemischen, von Hartwich und H. Kunkel über ihre chemischen Eigenschaften belehrt.

Es hat sich bei diesen Untersuchungen herausgestellt, dass es sich bei dem Innenkörper um einen wohl umschriebenen Teil des pathologisch veränderten Erythrozyten handelt. Auch konnte man bereits der Frage näher treten, welches der Modus der Innenkörperbildung sei und aus welchem Bestandteil des Erythrozytenkörpers er hervorgeht; doch wollen wir hier nicht näher darauf eingehen, ob wir in dem Innenkörper tatsächlich einen krankhaft modifizierten „Kapselkörper" (Schilling-Torgau) zu sehen haben. Diese Frage, die uns der Beachtung wert erscheint, soll einer späteren eingehenden Bearbeitung vorbehalten sein.

Der Hintergrund unserer Untersuchungen war der Gedanke, dass es möglich sein müsste, den Innenkörper als Wegweiser benützend, den Mechanismus der Blutzerstörung bei der Anämie aufzudecken. Diesem Gedanken folgend ist es uns gelungen, mit Hilfe einiger noch nicht auf dieses Gebiet angewandter Färbemethoden nachzuweisen, dass sich die Zerstörung der Erythrozyten bei der Pyrodinanämie im Bereich des Milz- und Leberkreislaufs abspielt. Auf Grund der dabei angewandten Färbe-



methoden kamen wir zu dem Schlusse, dass der Angriffspunkt der bei der Pyrodinvergiftung wirksamen Noxe im Bereich der Lipoide des Erythrozyten liegen dürfte, wofür auch die Untersuchungen von Joannovics und Pick sprechen.

Es war daher der Schluss naheliegend, dass das Pyrodin sowie das ihm analog wirkende Toluylendiamin die Lipoide der Zelle schädigen. Tatsächlich konnten wir als ein anderes Beispiel dieser lipoidtaktischen Eigenschaft dieser beiden Gifte ihre hydropserzeugende Wirkung nachweisen. Um unsere These vom Angriffspunkt dieser beiden Gifte sowie von der Mitwirkung der Lipoide zu stützen, schien es uns von Wert, unsere Kenntnis vom farbchemischen Verhalten der Innenkörper zu erweitern. Dabei lag es auch im Bereiche der Möglichkeit, eine Methode zu finden, um Analoga der Innenkörper bei der menschlichen Anämie aufzudecken, da der Gedanke nicht von der Hand zu weisen ist, dass ihr Vorhandensein uns bisher nur aus dem Grunde entging, weil wir noch keine zu ihrer Darstellung geeignete Färbemethode besitzen.

Wir sind nun von der Tatsache ausgegangen, dass jedenfalls bei dem Zustandekommen der hämoglobinämischen Degeneration des Erythrozyten die Verschiebung von Lipoiden eine hervorragende Rolle spielt. Wir wollen uns hier bei dem für unsere Behauptung zu führenden Beweis auf jene Tatsachen beschränken, die sich aus Beobachtungen am Erythrozyten selbst erschliessen lassen.

Wenn wir die chemische Untersuchung des isolierten Innenkörpers allein in Betracht ziehen, wie sie von Kunkel und Hartwich durchgeführt wurde, so finden wir in den Resultaten dieser Untersuchung weder eine Stütze noch einen Widerspruch für unsere Behauptung, da die in den Innenkörpern gefundene Lipoidmenge (ein an Eiweiss gebundenes Diamidophosphatid und Cholesterin nach Kunkel, Fettsäure nach Hartwich) kaum grösser zu sein scheint als in anderen Zellen. Ein ganz anderes Bild bietet sich uns dagegen, wenn wir versuchen, dem Problem von farbanalytischer Seite nahe zu kommen. Hier muss uns zunächst eine weitgehende Analogie zwischen dem Verhalten der Leukozytengranula, besonders der eosinophilen, und dem Verhalten der Innenkörper bei vitaler Färbung und bei Fixation auffallen. Wir wissen schon seit Ehrlich, dass die Innenkörper bei der Färbung mit den sauren Fluoreszeinderivaten, als deren Typus Eosin gilt, nach vorher erfolgter Fixierung den Farbstoff begierig an sich reissen, dass sie also exquisit azidophil („hyperoxyphil") sind.

Dasselbe Verhalten zeigen bei gleicher Behandlung die α-Granula, was ja auch in dem Begriffe der Eosinophilie liegt.

Färbt man dagegen die α-Granula ebenso wie die Innenkörper vital oder mit Brillantkresylblau, so erhalten wir eine ebenso scharfe Darstellung der beiden Gebilde. Diese Erscheinungen sind schon seit längerer Zeit bekannt: auf die Darstellbarkeit der eosinophilen Granula mittels vitaler Färbung durch basische Farbstoffe hat Pappenheim wiederholt hingewiesen, während die Anwendung des Nilblaus zur Färbung der Innenkörper von Dora Friedstein in die hämatologische Technik

eingeführt wurde. Wenn wir also diese Beobachtungen zusammenfassen, so sehen wir, dass sich die eosinophilen Granula wie die Innenkörper bei vitaler Färbung basophil, nach Fixation aber azidophil erwiesen. Wir können den von Pappenheim-Nakano aufgestellten Satz, dass sich die Granulationen sämtlicher Leukozytenarten mit gewissen (Methylenblau, Toluidinblau, Neutralviolett, Brillantkresylblau, Nilblau, Janusgrün, Diazingrün) basischen Farbstoffen färben, auf Grund unserer Erfahrungen ohne jede Einschränkung auf die Innenkörper übertragen. Doch ist hierbei nicht die basische Reaktion massgebend, sondern es hat auch hier der Satz von Pappenheim-Nakano Geltung: „Nach Fixation tritt chemische Eiweissfärbung ein, unfixiert oder supravital aber besteht nur die Möglichkeit zur physikalischen Lipoidfärbung.“ Dass wir bei der Färbung mit Nilblau den Lipoiden die wichtigste Rolle zuweisen müssen, hat bereits Pappenheim erkannt und wollen wir diesbezüglich nur auf seine Anmerkung zu seinem Referate über unsere Arbeit „Zur Frage der chemischen Konstitution der eosinophilen Granula“ hinweisen. Dass auch bei den übrigen basischen Farbstoffen nicht die Basizität der massgebende Faktor ist, glauben wir dadurch beweisen zu können, dass die Darstellung der Innenkörper auch mit S-Fuchsin möglich ist. Andererseits war es uns in der eben zitierten Arbeit gelungen, mit Hilfe einer Modifikation der Lorrain Smith-Dietrich'schen Methode das Vorhandensein von Lipoiden in den eosinophilen Granulis nachzuweisen.

Wie wir bereits zeigen konnten, lässt sich diese Methode ohne Aenderung zur Darstellung der Innenkörper benützen. Auch die Darstellung derselben mittelst einer modifizierten Fischler-Methode haben wir bereits mitgeteilt. Auf Grund unserer Erfahrungen bei der weiteren Benützung dieser Methoden können wir dieselben für die sichere Darstellung der Innenkörper empfehlen. Wir haben auch die dritte der jetzt gebräuchlichen Lipoidmethoden, die Färbung nach Ciaccio auf die Innenkörper zu übertragen versucht; da jedoch die Darstellung eine inkonstante ist, wollen wir hier von einer Schilderung der Resultate absehen. Der Vollständigkeit halber wurden auch Versuche mit Sudanrot mit und ohne Zusatz von Natronlauge, Indophenol, Chlorophyll, Osmiumsäure sowie mit der Schwefelsäure-Formaldehydmischung nach Golodetz gemacht, doch konnten wir die bisherigen negativen Resultate nur bestätigen.

Diese oben des Näheren auseinandergesetzte Darstellbarkeit der Innenkörper mit Hilfe von genuinen Lipoidfärbungsmethoden veranlassten uns, den Versuch zu wagen, sie zur Darstellung von Vorstufen lipoider Endprodukte (Spielmeyer) von Abbauvorgängen des Nervensystems auf die Innenkörper zu übertragen. Tatsächlich gelang die Darstellung der Heinzkörper mit Tinktionen, die den Reich'schen π- und μ-Granulamethoden gleichen. Es ist wohl hier nicht am Platze, uns über die Entstehung und das Vorkommen der Reich'schen Granula des weiteren zu verbreiten, wir wollen nur soviel bemerken, dass es sich bei ihnen um gewisse, in den normalen Nervenscheiden darstellbare Granula handelt,

deren lipoidartige Natur von allen Autoren angenommen wird. Färbt man nämlich gut lufttrockene, jedoch unfixierte Ausstriche von innenkörperhaltigem Blute durch 24 Stunden in einer 1 proz. Toluidinblaulösung im Thermostaten in wohlverschlossener Farbflasche, spült hernach die Präparate in destilliertem Wasser gründlich ab, so erscheinen die Innenkörperchen je nach der Differenzierung hell- bis dunkelblau in dem sonst farblosen Erythrozyten. Man kann die Differenzierung durch Zusatz von 70 proz. Alkohol beschleunigen. Die Färbung gelingt auch mit 1 proz. Thioninlösung. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, tritt die Metachromasie gewöhnlich nicht in demselben Masse hervor, wie wir es bei den protagonischen Substanzen Reich's (den basophilmetachromatischen Stoffen Alzheimer's) zu sehen gewohnt sind, doch lassen sich regelmässig Präparate gewinnen, die eine fast vollständige Rotfärbung der Innenkörper zeigen. Die Präparate können mit Kanadabalsam montiert werden, verblassen jedoch innerhalb kurzer Zeit. Auch mit Hilfe der Reich'schen μ-Granulamethode lassen sich die Innenkörper darstellen. Der Vorgang ist hierbei folgender: Färben des unfixierten Deckglasausstriches durch 24 Stunden mit der üblichen Karbolsäure-Säurefuchsinlösung bei 37° C, Abspülen mit Wasser. Bei der nachfolgenden Differenzierung ist die Oxydation mit 1 proz. Kaliumpermanganat und nachfolgende Reduktion mit Pal's Säuregemisch unnötig. Es genügt zur Differenzierung die wiederholte Behandlung mit salzsaurem Alkohol. Bei richtiger Differenzierung müssen die Strichpräparate fast farblos erscheinen. Hernach gründliches Auswaschen in Aqua destillata. Man kann, um die Innenkörper durch den Farbkontrast stärker hervortreten zu lassen, den übrigen Erythrozyten mit wässrigem Methylenblau nachfärben, so dass sich die Innenkörper als rote Punkte scharf von den im Uebrigen blaugefärbten Erythrozyten abheben. Aufkleben der Deckgläser mit Kanadabalsam. Die Säurefuchsinfärbung der Innenkörper ist eine äusserst intensive und haltbare. Wir sehen also, dass es gelingt, die Innenkörper mit Hilfe zweier Methoden zur Darstellung zu bringen, die sonst zur Tinktion gewisser Bestandteile der Nervenscheide dienen, deren Natur bisher noch nicht klar erkannt ist, die jedoch nach der Ansicht aller Autoren lipoider Natur sind. Des Interesses halber sei noch erwähnt, dass die Färbung der Innenkörper auch gelingt mit konzentrierter wässriger Methylenblaulösung, konzentriertem wässrigem Neutralviolett, sowie konzentriertem wässrigen Nilblausulfat, soferne die Färbung im Thermostaten bei 37° C durch 24 Stunden in gut verschlossenen Gefässen vorgenommen wird. Nachher Differenzierung in Aqua destillata, eventuell ganz kurzes Abspülen mit 70 proz. Alkohol.

Wie wir bereits früher erwähnt haben, haben schon Pappenheim und Suzuki farbanalytische Studien über die Innenkörper mitgeteilt. Wie aus diesen hervorgeht, kennen sie bereits die Darstellbarkeit der Innenkörper mit Chinolinzyanin. Gelegentlich der Beschäftigung mit den von den Höchster Farbwerken in Handel gebrachten Farbstoffen für das sogenannte Pinatypieverfahren, kam uns der Gedanke, ob nicht die Darstellung der Innenkörper mit diesen Abkömmlingen des Zyanins möglich

wäre. Tatsächlich hat es sich gezeigt, dass Vitalfärbung der Heinz-Körper mit Dizyanin, insbesondere aber mit Pinachrom und Pinaverdol möglich ist. Namenlich die Darstellung mit Pinachrom ist eine so sichere und elegante, dass wir jetzt diese Methode stets benützen, wenn es sich darum handelt, den Nachweis des Vorhandenseins von Innenkörpern zu führen. Die Technik ist eine äusserst einfache. Auf den nach den üblichen Methoden fettfrei gemachten Objektträger werden einige Körnchen Pinachrom gebracht, worauf das mit einem Tropfen des zu untersuchenden Blutes beschickte Deckgläschen aufgelegt wird. Innerhalb kürzester Zeit färben sich die Innenkörperchen leuchtend purpurrot. Da natürlicherweise die Färbung eine ungleiche ist, je nachdem sich die einzelnen Blutkörperchen mehr oder weniger weit von den Farbstoffkörperchen entfernt befinden, kann man auch zur Erzielung einer gleichmässigen Tinktion der Objektträger vorher nach dem von Pappenheim für Vitalfärbung angewandten Verfahren mit 1 proz. alkoholischer Pinachromlösung bestreichen und nach erfolgter Trocknung in bekannter Weise verwenden. Es ist uns bisher leider noch nicht gelungen, ein Verfahren zu finden, um derart gewonnene Präparate haltbar zu machen. In der Möglichkeit die Innenkörper mit Hilfe dieses Farbstoffes zu färben, sehen wir eine weitere Stütze für unsere Behauptung, dass es sich bei der Darstellung der Innenkörper um die Färbung von Lipoiden handelt, da alle die letzterwähnten Farbstoffe ausgesprochen lipoidlöslich sind. Es möge diesbezüglich genügen, auf die Bemerkung Pappenheim-Suzuki's über die Natur des Chinolinzyanins hinzuweisen.

Wir glauben also durch die oben angeführten Versuche dargetan zu haben, dass es sich bei dem Zustandekommen der Innenkörper um bestimmte Verschiebungen innerhalb der einzelnen Baustoffe der Erythrozyten — des Eiweisses und der Lipoide — handeln muss. Wir müssen annehmen, dass die im Erythrozyten enthaltenen Lipoide derart verteilt sind, dass farbanalytisch dass Eiweiss massgebend ist, da die Darstellung des normalen Erythrozyten mit Lipoidfärbungsmethoden im Ausstrichpräparat nicht gelingt. Würde also diese „Lipoidphanerose“ nicht stattfinden, sondern würde es sich um blosse Abschnürung eines bestimmten Anteiles des Erythrozyten handeln, so wäre diese besondere Darstellbarkeit des Innenkörpers mit Lipoidfärbungsmethoden unerklärlich. Da nach den Untersuchungen Kunkel's und Hartwich's dem Innenkörper nur ein relativ geringer Lipoidgehalt zukommt, so müssen wir wohl annehmen, dass es sich um eine besondere Verteilung der Lipoide an der Oberfläche des Innenkörpers handelt und dass vielleicht, wie schon früher gezeigt wurde, eine Analogie im Aufbaue des Innenkörpers und des eosinophilen Granulums vorhanden ist. Doch wollen wir an diesem Orte nicht speziell darauf hinweisen, sondern, wie wir bereits oben bemerkt haben, die früher dargelegten Tatsachen im Zusammenhang mit der Pyrodinanämie betrachten.

Wir wissen bereits, seit den Untersuchungen von Rothmann und Mosse, dass das Pyrodin nicht nur im Blute, sondern auch im Zentralnervensystem einen Angriffspunkt besitzt. Auch Pappenheim und

Suzuki haben auf die Lipoidlöslichkeit der hierher gehörigen Pharmaka, des Pyrodins und des Toluylendiamins, hingewiesen. Hess und wir konnten dann zeigen, dass sich lipoidfärbbare Körper in der Milz des pyrodinvergifteten Tieres nachweisen lassen, wobei es mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass diese mit dem Innenkörper identisch sind. Auch bei der menschlichen Anämie scheint den Lipoiden eine wichtige Rolle zuzukommen. Wir wollen hier nur auf das Vorkommen lipoidartiger Hämotoxika in der Darmschleimhaut bei perniziöser Anämie sowie auf die therapeutischen Versuche mit Lezithin hinweisen[1]).

1) Infolge Abganges ins Feld ist die genaue Angabe der zitierten Literatur unmöglich und wird diese an anderer Stelle nachgetragen werden.

XVI.

Aus dem medizinisch-chemischen und pharmakologischen Institute
der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

Versuche über die intravenöse Narkose vermittels der Kombinationsmethode.

Von

Ernst Lüthi aus Innerbirmoos.

Die Inhalationsnarkose hat bis dahin ihre herrschende Stellung in der operativen Chirurgie bewahrt. Jeder Versuch, sie vollständig zu verdrängen, kann als gescheitert betrachtet werden. Dennoch werden immer wieder Anstrengungen gemacht, sie durch ein anderes Verfahren zu ersetzen. Es haften ihr eben viele nicht zu beseitigende Nachteile an. Ob man nun mit Chloroform oder mit Aether oder mit irgend einem andern Narkotikum die Allgemeinanästhesie zu erzwingen sucht, immer wird man mit einem Exzitationsstadium rechnen müssen. Denn die Narkose tritt bei einer solchen Methode immer nur allmählich ein. Man erreicht den Zustand der Bewusstlosigkeit des Patienten nur durch den Zustand der Aufregung hindurch. Ausserdem tritt während und nach der Narkose mit einem Inhalationsnarkotikum sehr leicht Erbrechen auf. Beide Uebelstände würden sich durch eine zweckmässige intravenöse Narkose wahrscheinlich ganz beseitigen lassen, sicher der erste von den beiden. Wenn man bei einer intravenösen Narkose das ganze für den gewünschten Zustand des Patienten notwendige Quantum nahezu auf einmal in den Organismus einführt, so fällt das Exzitationsstadium weg. Die tiefe Narkose, die man gewünscht hat, tritt sogleich ein. Das Erbrechen und die mit ihm verbundene Uebligkeit beobachtet man bei sehr vielen Narkosen nicht. Es ist daher zu erwarten, dass man bei einer intravenösen Narkose auch dieses Moment wenigstens teilweise ausschalten kann. Man könnte es vielleicht auch durch geschickte Wahl besonderer Narkotika vermeiden.

Andererseits ist die intravenöse Narkose bis heute mit grossen Gefahren verbunden. Wenn man das ganze zur Narkose notwendige Quantum auf einmal in den Organismus eingeführt hat, ist man nicht mehr imstande, einen wesentlichen Einfluss auf den weitern Verlauf der Allgemeinanästhesie auszuüben. Bei der Inhalationsnarkose liegen die Verhältnisse ungleich günstiger. Wenn die Maske entfernt wird, so befördert jede Exspiration ein gewisses Quantum von Narkotikum aus dem Organismus heraus. So entgiftet sich der Organismus bei normaler Atmung automatisch und ziemlich rasch. Diesen Vorteil hat man bei der intravenösen Einfuhr nur dann, wenn man, wie es Burkhardt zuerst angegeben und experimentell begründet hat, Narkotika wählt, die bei ge-



wöhnlicher Temperatur flüchtig sind, also Inhalationsnarkotika die in physiologischer Kochsalzlösung eingeführt werden. Wählt man andere Substanzen, so kann sich der Organismus nicht auf diese einfache Weise entgiften. Er muss dann durch Zerstörung sowie durch renale Ausscheidung der Narkotika sich zu schützen suchen. Das erfordert aber eine beträchtlich längere Zeit. Wählt man jedoch in physiologischer Kochsalzlösung gelöste Inhalationsnarkotika, wie es Burkhardt getan hat, so schädigt man sehr leicht die roten Blutkörperchen. Aus diesen Gründen hat sich auch die intravenöse Narkose, wie sie Burkhardt empfohlen hat, nicht recht einbürgern können, zumal sich bei ihr der Nachteil, dass man so ziemlich auf einmal die ganze für die Narkose notwendige Menge eingeben muss, eben doch nicht vermeiden lässt. Man kann daher zusammenfassend wohl sagen, dass die intravenöse Narkose vorderhand noch zu gefährlich ist, um die Inhalationsnarkose, die allerdings ihr gegenüber verschiedene Unbequemlichkeiten hat, vollständig verdrängen zu können. Namentlich ist es die reine Aetherinhalationsnarkose, die immer noch als ziemlich gefahrlos angesehen wird. Allerdings ist gegen diese Auffassung auch einiges zu bemerken. Die Gefahren der Aethernarkosen werden bekanntlich durch die Häufigkeit, mit der sie nachträgliche Lungenentzündungen hervorrufen oder wenigstens begünstigen, stark vermehrt. Bürgi hat nun seit längerer Zeit Untersuchungen anstellen lassen über die Frage, ob die intravenöse Narkose nicht vermittels der Kombinationsmethode gefahrloser und praktisch angenehmer gestaltet werden könne. In erster Linie dachte er daran, die von Burkhardt empfohlene intravenöse Narkose mit Aether oder einem andern ähnlichen Narkotikum durch gleichzeitige Verwendung von andern narkotischen Arzneien harmloser zu gestalten. Es war seinen Untersuchungen nach anzunehmen, dass man damit die zur Narkose notwendige Aethermenge ausserordentlich stark vermindern könne. Ich habe mich speziell mit dieser Frage beschäftigt und lasse die Versuche hier folgen. Als Versuchstiere verwendete ich ausschliesslich Kaninchen. Die Injektionen geschahen ausnahmslos in die Ohrvenen der Tiere.

A. Versuche mit Aether allein.

1. Versuch. 22. 3. 12. Kaninchen, weiss, 1400 g.

Injektionsflüssigkeit: 5 ccm Aether pro Narkose : 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

9 Uhr 44 Min.	5 ccm.	Nach 1 Minute gute Narkose, Kornealreflex noch herabgesetzt, ebenso die Sensibilität. Atmung und Puls normal.
9 „ 41 „	2 „	
9 „ 53 „	3 „	Neue Injektion, nachdem sich das Tier erholt hat — dann sofort wieder Narkose.
9 „ 57 „	3 „	
10 „ — „	3 „	
10 „ 04 „	5 „	
10 „ 10 „		Erholt sich, lässt sich nicht mehr in Seitenlage erhalten. Munter — geht umher.
10 „ 16 „		
10 „ 45 „		Ganz erholt — frisch.

Aethermenge: Total 0,9 ccm; pro kg Körpergewicht 0,64 ccm. Dauer der Narkose 26 Minuten.



2. Versuch. 22. 3. 12. Kaninchen, 1500 g. Gleiche Lösung.

Zeit	Menge	Bemerkungen
10 Uhr 30 Min.	20 ccm.	Auf einmal injiziert. Starke Abwehrbewegungen, Atmung 30.
10 „ 28 „		Totale Narkose. Reflexe und Sensibilität aufgehoben.
10 „ 27 „		Wiedererscheinen der Reflexe und Sensibilität.
10 „ 35 „		
10 „ 38 „	3 „	
10 „ 41 „	3 „	
10 „ 45 „	5 „	
10 „ 54 „	5 „	
11 „ 04 „	5 „	
11 „ 09 „	5 „	
11 „ 19 „	5 „	
11 „ 24 „		
11 „ 32 „.		Erhebt sich, geht bald umher. Munter.
2 „ — „		Scheint ganz erholt.

Aethermenge: Total 2,1 ccm; pro kg 1,92 ccm. Dauer der Narkose 1 Stunde 12 Minuten.

3. Versuch. 23. 3. 12. Kaninchen, weiss, 1150 g. (Kontrollversuch zu Versuch 5.) Gleiche Lösung.

Zeit	Menge	Bemerkungen
9 Uhr 45 Min.	10 ccm.	Sofort tiefe Narkose. Atmung bleibt verlangsamt.
9 „ 52 „	10 „	Atmung noch verlangsamt, bleibt dann auf 42.
10 „ 15 „	5 „	
10 „ 23 „	5 „	
10 „ 32 „	10 „	Schreit, Atmung langsam, geht bald wieder auf 60.
10 „ 46 „	5 „	Tiefe Narkose.
10 „ 52 „	5 „	
11 „ — „	5 „	
11 „ 10 „		Erhebt sich, Seitenlage nicht mehr.
11 „ 25 „		Munter, frisch.
25. 3. 12 Uhr		Urin bleibt getrübt, aber kein Eiweiss.

Aethermenge: Total 2,75 ccm; pro kg 2,39 ccm. Dauer der Narkose 1 Stunde 25 Minuten.

B. Versuche mit Morphium und Aether (intravenös).

(Aether immer in gleicher Konzentration: 5 : 100 verwendet.)

8. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, 1650 g. 0,01 g Morphium pro kg.

Zeit	Menge	Bemerkungen
10 Uhr 20 Min.	0,0115 Morphium.	Tier behält die ihm gegebene Lage nicht bei.
10 „ 25 „		Reflexe und Sensibilität nicht herabgesetzt, sofort tiefe Narkose.
10 „ 26 „	3 ccm Aetherlösg.	Sensibilität und Reflexe verschwunden.
10 „ 30 „		Wiedererscheinen des Kornealreflexes. Atmung 30, regelmässig. Sensibilität erscheint wieder.
10 „ 40 „	3 „ „	Tiefe Narkose, Atmung 20 pro Min.
11 „ — „		Atmung besser, etwa 40—50.
11 „ 10 „		Immer noch gute Narkose bei erhaltenem Kornealreflex.
11 „ 19 „		Lässt sich wecken, schläft aber sofort wieder.
11 „ 20 „	3 „ „	Nachdem es sich selbst erhoben hat, sofort
11 „ 30 „	3 „ „	wieder Narkose, bei guter Atmung.
11 „ 43 „	3 „ „	Atmung nun immer gut.
11 „ 55 „	3 „ „	



12 Uhr — Min. Erhebt sich.
12 „ 10 „ Munter, geht umher.

Während der ganzen Dauer der Narkose Schmerzempfindung aufgehoben.
Morphium 0,01 g.
Aethermenge: Total 0,98 ccm; pro kg 0,59 ccm. Dauer 1 Stunde 24 Minuten.

7. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, gelb, 2200 g. 0,0075 g Morphium pro kg.

8 Uhr 57 Min. 0,0165 g Morphium.
9 „ 01 „ 2 ccm Aetherlösg. Schläft, doch keine tiefe Narkose. Sensibilität erloschen.
9 „ 04 „ 3 „ „ Tiefe Narkose, Reflexe erloschen, Atmung verlangsamt, etwa 30. Sensibilität erloschen.
9 „ 08 „ 5 „ „ Reflexe und Sensibilität total erloschen, Atmung beschwert, 20.
9 „ 14 „ 10 „ „ Nachdem es sich erhoben hat, dann sofort wieder tiefe Narkose, die 9 Uhr 30 Min. wieder abnimmt.
9 „ 25 „ 10 „ „ Tiefe Narkose.
9 „ 30 „ Kornealreflex erloschen.
9 „ 34 „ Kornealreflex erscheint wieder, Sensibilität erloschen. Atmung 32.
9 „ 40 „ 10 „ „ Tiefe Narkose.
9 „ 50 „ Atmung besser, etwa 50.
10 „ — „ 10 „ „ Sofort wieder tiefe Narkose.
10 „ 20 „ Erhebt sich.
10 „ 30 „ Schmerzempfindung immer noch ganz herabgesetzt.
10 „ 40 „ Geht umher, noch benommen.
3 „ 50 „ Munter.

Während der ganzen Narkose war die Schmerzempfindung ganz aufgehoben.
Morphium 0,0074 g pro kg.
Aethermenge: Total 2,5 ccm, pro kg 1,18 ccm. Dauer 1 Stunde 19 Minuten.

6. Versuch. 22. 3. 12. Kaninchen, weiss, 1500 g. 0,005 g Morphium pro kg.

3 Uhr 03 Min. 0,0075 g Morphium.
3 „ 08 „ 2 ccm Aetherlösg. Sofort gute Narkose. Sensibilität aufgehoben, Kornealreflexe noch herabgesetzt.
3 „ 14 „ 3 „ „ Tiefe Narkose, Reflexe und Sensibilität verschwunden, Atmung stark beschwert, etwa 20. Puls normal.
3 „ 24 „ Wiedererscheinen der Reflexe, Atmung 32.
3 „ 50 „ Atmung 20, unregelmässig. Tiefe Narkose.
4 „ 05 „ Sitzt auf, Atmung 48.
4 „ 45 „ Geht munter, erholt sich. Atmung wieder normal.

Morphium 0,0059 g pro kg.
Aethermenge: Total 0,25 ccm; pro kg 0,16 ccm. Dauer 1 Stunde 2 Minuten.

9. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, grau, 1350 g. Zuerst Aether, dann Morphium (0,005 g pro kg).

10 Uhr 47 Min. 5 ccm Aetherlösg. Leichte Narkose.
10 „ 54 „ 5 „ „
11 „ 03 „ 5 „ „ Unmittelbar darauf:
0,00675 g Morphium Nach 1 Minute tiefe Narkose mit aufgehobenen Reflexen und ohne Sensibilität.



11 Uhr 14 Min.	5 ccm Aetherlösg.	Narkose, aber bei vorhandenen Reflexen.
11 „ 30 „	5 „ „	
11 „ 45 „	5 „ „	
11 „ 53 „	5 „ „	
12 „ 02 „		Erwacht, geht umher.

Auch hier während der ganzen Narkose keine Schmerzempfindung.
Morphium 0,005 g pro kg.
Aethermenge: Total 1,75 ccm; pro kg 1,22 ccm. Dauer 1 Stunde 15 Minuten.

5. Versuch. 23. 3. 12. Kaninchen, weiss gefleckt, 1200 g. 0,0025 g Morphium pro kg.

8 Uhr 28 Min.	0,003 g Morphium.	
8 „ 31 „	2 ccm Aetherlösg.	Neigung zu Schlaf.
8 „ 33 „	3 „ „	Keine Narkose, Atmung etwas verlangsamt. Tiefe Narkose bei erloschenen Reflexen, Atmung 80, ruhig.
8 „ 45 „	5 „ „	Nachdem es sich auf Berührung erhoben hat.
8 „ 52 „	5 „ „	
9 „ 10 „	5 „ „	
9 „ 15 „	10 „ „	Atmung etwas beschwert, 50—60. Tiefe, reflexlose Narkose.
9 „ 27 „	5 „ „	
9 „ 40 „	5 „ „	
9 „ 48 „		Erhebt sich aus Seitenlage.
9 „ 50 „		Erhebt sich, geht immer.
25. 3. 12.		Ganz munter. Urin flockig, gefärbt, keine intensive Verfärbung.

Morphium 0,0025 g pro kg.
Aethermenge: Total 2,25 ccm, pro kg 1,87 ccm. Dauer: 1 Stunde 12 Minuten.

4. Versuch. 2. 3. 12. Kaninchen, grau, 1400 g. 0,001 g Morphium pro kg.

3 Uhr 57 Min.	0,0014 g Morphium.	
4 „ — „	2 ccm Aetherlösg.	Neigung zu Schlaf.
4 „ 05 „	3 „ „	Leichte Narkose.
4 „ 09 „	5 „ „	Tiefe Narkose.
4 „ 18 „	5 „ „	
4 „ 25 „	5 „ „	
4 „ 40 „	5 „ „	
4 „ 50 „	5 „ „	
4 „ 56 „	5 „ „	Erhebt sich.
5 „ — „		Geht umher.

Morphium 0,001 g pro kg.
Aethermenge: Total 1,75 ccm; pro kg 1,25. Dauer 51 Minuten.

C. Versuche mit Skopolamin und Aether.

10. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, weiss, gescheckt, 1600 g. (Atmung etwa 90 pro Minute.) Skopolamin 0,01 g pro kg.

2 Uhr 50 Min.	0,016 g Skopolamin +5 ccm Aetherlösg.	Nach 1 Min. Schlaf. Reflex leicht herabgesetzt. Hyperästhesie, Atmung frequent, 110.
2 „ 55 „	5 ccm Aetherlösg.	Keine Narkose, Tier aufgeregt.
2 „ 58 „	5 „ „	Keine Narkose, Tier aufgeregt.
3 „ — „	10 „ „	Leichte, unruhige Narkose. Springt auf, sehr aufgeregt.



3 Uhr 10 Min. 10 ccm Aetherlösg. Keine Narkose.
3 „ 20 „ Hüpft sehr aufgeregt im Käfig herum.
3 „ 45 „ Noch leicht aufgeregt.
26. 3. 12 Uhr. Munter.

Skopolamin 0,01 g.
Aethermenge: Total 1,5 ccm; pro kg 1,01 ccm. Dauer der Narkose etwa 10 Min.

11. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, grau, 1600 g. Skopolamin 0,001 g pro kg.

3 Uhr 14 Min. 0,0016 g Skopolamin.
3 „ 20 „ 5 ccm Aetherlösg. Narkose.
3 „ 25 „ 5 „ „ Reflexe herabgesetzt. Erhebt sich aber rasch wieder.
3 „ 30 „ 10 „ „ Gute Narkose, Sensibilität erloschen. Kornealreflex herabgesetzt.
3 „ 40 „ 10 „ „ Nachdem es sich wieder erhoben hat.
3 „ 48 „ 10 „ „ Tiefe Narkose.
4 „ 02 „ 10 „ „
4 „ 15 „ 10 „ „
4 „ 30 „ Wacht auf, geht sofort umher vor Erregung.
26. 3. 12 Uhr. Munter.

Skopolamin 0,001 g.
Aethermenge: Total 3 ccm; pro kg 1,87 ccm. Dauer 1 Stunde 10 Minuten.

12. Versuch. 25. 3. 12. Kaninchen, weiss, schwarz gefleckt, 1400 g. Skopolamin 0,0005 g.

4 Uhr 40 Min. 0,0007 g Skopolamin.
4 „ 41 „ 5 ccm Aetherlösg. Abwehrbewegung, sofort Narkose, Atmung 100, Reflexe aufgehoben.
4 „ 43 „ 10 „ „ Leichte Narkose.
4 „ 50 „ 10 „ „ Nach dem Erwachen stark aufgeregt. Schläft bald, springt bald wieder auf.
5 „ 05 „ 10 „ „ Reflexe erloschen, heftige Kontraktion, Atmung frequent, etwa 120, starke Hyperästhesie.
5 „ 12 „ Keine Narkose mehr, bummelt herum. Pupille stark erweitert.
5 „ 20 „ Hüpft aufgeregt umher.
5 „ 30 „ Beruhigt sich allmählich.
26. 3. 12 Uhr Munter.

Skopolamin 0,0005 g.
Aethermenge: Total 2,75 ccm; pro kg 1,96 ccm. Dauer 24 Minuten.

37. Versuch. 13. 6. 12. Kaninchen weiss, 1450 g. Skopolamin 0,1 g, subkutan 1 Stunde vor dem Aether gegeben.

2 Uhr 25 Min. 0,145 g Skopolamin.
3 „ 30 „ Leichte Benommenheit, Atmung etwas beschleunigt.
3 „ 25 „ 5 ccm Aether. Narkose. Reflexe nicht aufgegeben.
3 „ 27 „ 5 „ „
3 „ 47 „ 5 „ „ Tiefe Narkose.
3 „ 53 „ 5 „ „
3 „ 56 „ 5 „ „
4 „ 10 „ 5 „ „
4 „ 25 „ 5 „ „
4 „ 30 „ 5 „ „

4 Uhr 44 Min. 5 ccm Aether.
4 „ 49 „ 5 „ „
4 „ 55 „ Erwacht, erholt sich ziemlich rasch.

Skopolamin 0,1 g.
Aethermenge: Total 2,5 ccm; pro kg 1,72 ccm. Dauer 1 Stunde 30 Minuten.

32. Versuch. 8. 6. 12. Kaninchen, gelb, 2450 g. Skopolamin 0,01 g pro kg 1/2 Stunde vor dem Aether subkutan gegeben.

2 Uhr 15 Min. 0,0245 g Skopolamin. Keine besondere Wirkung, nach 1/2 Stunde leichte Schlaffheit der Hinterbeine.
2 „ 45 „ 5 ccm Aether. Sofort Narkose, wacht aber nach 1 Minute wieder auf, um dann sofort wieder weiter zu schlafen.
2 „ 52 „ 5 „ „ Atmung und Puls leicht beschleunigt.
2 „ 57 „ 10 „ „ Atmung verlangsamt. Tier ist stark aufgeregt.
3 „ 02 „ 10 „ „
3 „ 10 „ 10 „ „
3 „ 25 „ 10 „ „ Reflexe aufgehoben.
3 „ 45 „ 10 „ „
4 „ 05 „ 10 „ „
4 „ 10 „ Erwacht, bald munter.

Skopolamin 0,01 g subkutan.
Aethermenge: Total 3,5 ccm; pro kg 1,43 ccm. Dauer 1 Stunde 25 Minuten.

34. Versuch. 9. 5. 12. Kaninchen, weiss, 1950.

8 Uhr 45 Min. 0,01 g Skopolamin subkutan pro kg (1 Stunde vor dem Aether). Leichte Parese der Hinterhand.
9 „ 45 „ 10 ccm Aetherlösg. Keine gute Narkose. Unruhiger Schlaf.
9 „ 55 „ 5 „ „ Leichter Schlaf, Tier schrickt häufig auf.
10 „ 05 „ 10 „ „ Tier stark aufgeregt, dann Narkose.
10 „ 15 „ 10 „ „

Versuch muss wegen Einreissen der Ohrvenen abgebrochen werden.
Skopolamin 0,01 g pro kg 1 Stunde vor dem Aether.
Aethermenge: Total 1,75 ccm; pro kg 0,89 ccm. Dauer 30 Minuten.

33. Versuch. 9. 5. 12. Kaninchen, gelb, 1850 g. 0,001 g Skopolamin subkutan vor dem Aether.

8 Uhr 45 Min. 0,0018 g Skopolamin. Keine sichtbare Wirkung.
9 „ 45 „ 5 ccm Aether. Narkose ziemlich unruhig.
8 „ 55 „ 5 „ „ Keine Narkose.
10 „ — „ 10 „ „
10 „ 10 „ 10 „ „ Schlechte Narkose.
10 „ 20 „ 10 „ „ Leichte Narkose.
10 „ 35 „ 10 „ „ Narkose, Athmung etwas beschleunigt.
10 „ 45 „ 10 „ „ Narkose.
10 „ 55 „ 10 „ „
11 „ 05 „ 10 „ „
11 „ 10 „ Erwacht, geht taumelnd umher.

Skopolamin 0,001 g pro kg subkutan.
Aethermenge: Total 4 ccm; pro kg 2,16 ccm. Dauer 1 Stunde 25 Minuten.

D. Versuche mit Tinctura cannabis und Aether allein.

24. Versuch. 2. 4. 12. Kaninchen, grau, 1900 g. T. cannabis 1,5 ccm pro kg.

2 Uhr — Min. 2,85 ccm T. cannabis. Sofort tiefe, reflexlose Narkose. Atmung etwas beschleunigt.



3 Uhr 55 Min. 5 ccm Aetherlösg. Nachdem das Tier sich erhoben hat. Schläft
4 „ 10 „ 5 „ „ dann ruhig weiter.
4 „ 35 „ 5 „ „ Erwacht, geht umher.

Aethermenge: Total 0,5 ccm; pro kg 0,26 ccm. Dauer 1 Stunde 35 Minuten.

13. Versuch. 27. 3. 12. Kaninchen, weiss, gefleckt, 1700 g. T. cannabis 1 ccm pro kg.

8 Uhr 44 Min. 1,3 ccm T. cannabis. Neigung zu Schlaf. Taumelt umher, Reflexe nicht herabgesetzt, Wirkung scheint langsam abzuklingen.
8 „ 47 „ 3 ccm Aetherlösg. Leichte Narkose, Hyperästhesie, Puls und Atmung normal.
8 „ 50 „ Sensibilität stark herabgesetzt.
8 „ 55 „ 5 „ „ Tiefe, reflexlose Narkose.
9 „ 20 „ 5 „ „ Nachdem es durch ein Geräusch erwacht war, dann wieder Narkose.
9 „ 40 „ 5 „ „ Sensibilität immer fast ganz erloschen. Tier lässt sich aber leicht aufschrecken.
9 „ 50 „ 5 „ „ Schrickt zeitweise mitten in der Narkose auf, um
9 „ 57 „ 5 „ „ dann gleich weiterzuschlafen.
10 „ 02 „ Erwacht, losgebunden, noch taumelnd.
10 „ 20 „ Geht umher, noch leicht benommen.

Aethermenge: Total 1,4 ccm; pro kg 1,57. Dauer 1 Stunde 16 Minuten.

25. Versuch. 23. 4. 12. Kaninchen, grau, 2000 g. 0,5 ccm T. cannabis.

4 Uhr 05 Min. 1 ccm T. cannabis
+5 „ Aetherlösg. Sofort Narkose.
4 „ 20 „ 10 „
4 „ 35 „ 5 „ „ Tier ist sehr aufgeregt.
4 „ 50 „ 10 „ „
5 „ — „ 5 „ „ Injektion sehr erschwert.
5 „ 05 „ 10 „ „
5 „ 12 „ 10 „ „
5 „ 20 „ 5 „ „
5 „ 25 „ Erwacht, geht bald umher.

Aethermenge: Total 3 ccm; pro kg 1,5 ccm. Dauer 1 Stunde 20 Minuten.

E. Versuche mit Morphium, Tinctura cannabis und Aether.

Morph. muriaticum 1,0 : T. cannabis 100,0 g. Aether gleiche Lösung wie früher.

14. Versuch. 21. 3. 12. Kaninchen, weiss, grau gescheckt; 1550 g. 1 ccm der Lösung: Morphium 1,0 : T. cannabis 100,0.

2 Uhr 40 Min. 1,55 ccm Morphium + T. cannabis.
2 „ 42 „ Narkose, Reflexe stark herabgesetzt, Hyperästhesie, Puls und Atmung normal.
2 „ 57 „ 5 ccm Aetherlösg. Nachdem es aufgewacht war. Sofort wieder Narkose. Kontrakturen der Hinterhand. Atmung leicht verlangsamt und unregelmässig.
3 „ 07 „ 5 „ „ Reflexe fast ganz erloschen, Atmung normal. Schreit zeitweise auf, erhebt sich, um aber nach wenigen Sekunden weiterzuschlafen.
3 „ 35 „ 5 „ „ Reflexe stark herabgesetzt.
3 „ 45 „ Leicht aufzuschrecken, erhebt sich, schläft aber wieder weiter.



4 Uhr 05 Min.		Bald wach, bald Schlaf, behält gegebene Lage nur noch kurze Zeit bei.
4 „ 30 „		Sitzt noch leicht benommen im Käfig.
4 „ 15 „		Geht anscheinend munter umher.
5 „ 10 „		Plötzlich Krämpfe und Exitus.

Sektion ergibt nichts Besonderes.

Aethermenge: Total 0,75 ccm; pro kg 0,48 ccm. Dauer 1 Stunde 18 Minuten.

16. Versuch. 29. 3. 12. Kaninchen, grau, weiss gefleckt, 1500g. 0,5 ccm Morphium : T. cannabis 100,0 ccm.

4 Uhr 10 Min.	0,75 ccm Morphium + T. cannabis + 5 ccm Aetherlösg.	
4 „ 13 „		Narkose. Atmung verlangsamt, etwa 25.
4 „ 40 „	3 ccm Aetherlösg.	Atmung normal.
4 „ 55 „	1 „ „	
5 „ 05 „	5 „ „	
5 „ 15 „		Wacht auf.
5 „ 20 „		Behält Seitenlage nicht mehr bei.
5 „ 30 „		Geht im Käfig umher, macht kranken Eindruck.

Aethermenge: Total 0,7 ccm; pro kg 0,46 ccm. Dauer 1 Stunde 15 Minuten.

17. Versuch. 1. 4. 12. Kaninchen, schwarz, 1500 g. 0,25 ccm (Morphium 1,0 : T. cannabis 100,0).

9 Uhr 45 Min.	0,375 ccm Morphium + 5 ccm Aetherlösg.	Sofort Narkose, die aber nur 2 Min. andauert.
9 „ 47 „	5 ccm Aetherlösg.	Reflex fast ganz aufgehoben, Atmung und Puls normal.
9 „ 55 „	10 „ „	Reflexe aufgehoben. Schmerzempfindung erloschen.
10 „ 06 „	5 „ „	
10 „ 20 „	5 „ „	
10 „ 31 „	5 „ „	
10 „ 45 „	5 „ „	
11 „ — „		Behält Seitenlage nicht mehr bei.
11 „ 15 „		Geht umher.
2 „ — „		Munter.

Aethermenge: Total 2 ccm; pro kg 1,55 ccm. Dauer 1 Stunde 15 Minuten.

15. Versuch. 29. 4. 12. Kaninchen, grau, 1600 g. 1,25 ccm pro kg (Morphium 1,0 : T. cannabis 100,0 ccm).

2 Uhr 55 Min.	0,4 ccm Morphium + T. cannabis.	Keine deutliche sichtbare Wirkung.
2 „ 58 „	5 ccm Aetherlösg.	Narkose, Reflexe stark herabgesetzt.
3 „ 05 „	5 „ „	Immer gleich, Puls und Atmung normal.
3 „ 15 „	5 „ „	
3 „ 25 „	5 „ „	
3 „ 30 „	10 „ „	Tiefe, reflexlose Narkose.
3 „ 40 „		Leicht aufzuschrecken.
3 „ 50 „	5 „ „	
4 „ — „	5 „ „	Setzt sich auf, beim Herumgehen noch leicht taumelnd.
4 „ 05 „		

Aethermenge: Total 2 ccm; pro kg 1,25 ccm. Dauer 1 Stunde 7 Minuten.

F. Versuche mit Skopolamin und Aether.

Skopolamin enthält pro ccm Morph. muriaticum 0,015, Skopolamin 0,006.

19. Versuch. 2. 4. 12. Kaninchen, weiss, 1500 g. 1 ccm pro kg Skopomorphin.



9 Uhr 20 Min. 1,5 ccm Skopomorph. + 5 ccm Aetherlösg. Sofort reflexlose Narkose, Schmerzempfindung aufgehoben. Atmung verlangsamt. 16—20.
10 „ 08 „ 5 ccm Aetherlösg.
10 „ 10 „ Erwacht, behält Seitenlage nicht mehr.
11 „ 15 „ 5 „ „ Sofort wieder tiefe Narkose.
11 „ 35 „ 5 „ „
11 „ 45 „ Erwacht.
11 „ 50 „ Geht taumelnd im Käfig umher, noch Neigung zu Schlaf zeigend.
2 „ — „ Munter.

Aethermenge: Total 1 ccm, pro kg 0,06 ccm. Dauer 1 Stunde 23 Minuten.

20. Versuch (Kontrollversuch zu Nr. 19). 2. 4. 12. Kaninchen, weiss, 1200 g. 1 ccm Skopomorph. pro kg.

10 Uhr 30 Min. 1,2 ccm Skopomorph. Sofort Narkose. Reflexe stark herabgesetzt. Atmung langsam, 20—30.
11 „ 15 „ Erwacht, behält Seitenlage nicht mehr bei.
11 „ 20 „ Wieder leichte Narkose.
11 „ 55 „ Wacht durch ein Geräusch auf.
12 „ — „ Geht umher.
3 „ — „ Munter.

Dauer 1 Stunde 25 Minuten.

18. Versuch. 2. 4. 12. Kaninchen, grauschwarz, 2400 g. 0,5 ccm Skopomorphin pro kg.

8 Uhr 50 Min. 1,2 ccm Skopomorph. + 10 ccm Aetherlösg. Sofort reflexlose Narkose.
8 „ 58 „ Erhebt sich, bleibt wach.
9 „ — „ 10 ccm Aetherlösg. Narkose. Atmung verlangsamt, etwa 28. Schrickt bei jedem Geräusch auf.
9 „ 10 „ 10 „ „ Narkose.
9 „ 40 „ 10 „ „
10 „ — „
10 „ 10 „ Erwacht, behält Seitenlage nicht mehr bei.
10 „ 15 „ Geht im Käfig umher.
2 „ — „ Munter.

Aethermenge: Total 2,5 ccm; pro kg 1,04 ccm. Dauer 1 Stunde 20 Minuten.

35. Versuch. 9. 5. 12. Kaninchen, grau, 1600 g. Skopomorph. 1 ccm subkutan 1 Stunde vor dem Aether (pro kg).

2 Uhr 15 Min. 1,6 ccm Skopomorph.
3 „ 10 „ Tier ist leicht benommen. Atmung und Puls etwas verlangsamt.
3 „ 15 „ 5 ccm Aetherlösg. Sofort tiefe Narkose, Atmung 24, Puls etwas verlangsamt. Sensibilität fast erloschen.
3 „ 40 „ 5 „ „ Atmung langsam, etwa 18. Reflexe fast erloschen.
4 „ — „ 5 „ „
4 „ 20 „ 5 „ „
4 „ 30 „ 5 „ „
4 „ 45 „ Erwacht, geht umher. Noch taumelnd.

Aethermenge: Total 1,25 cm; pro kg 0,78 ccm. Dauer 1 Stunde 30 Minuten.

36. Versuch. 10. 5. 12. Kaninchen, gelb, 2000 g. Skopomorph. 0,5 ccm subkutan vor dem Aether.

3 „ 45 Min. 1,3 ccm Skopomorph.
4 „ 30 „ Atmung etwa 60. Leichte Parese der Hinterhand.

4 Uhr 45 Min.	5 ccm Aetherlösg.	Narkose, Atmung etwa 50.
4 „ 55 „	5 „ „	
5 „ 15 „	5 „ „	
5 „ 35 „	5 „ „	
5 „ 40 „	5 „ „	
5 „ 50 „	5 „ „	
5 „ 55 „	5 „ „	
6 „ — „	5 „ „	
6 „ 05 „	5 „ „	
6 „ 10 „	5 „ „	Tier ist ziemlich aufgeregt.
6 „ 15 „		Erwacht, geht umher, taumelnd.

Aethermenge: Total 2,5 ccm; pro kg 0,9 ccm. Dauer: 1 Stunde 30 Minuten.

27. Versuch. 29. 5. 12. Kaninchen, schwarz, 1400 g. Morph. muriaticum 0,005 ccm, Skopolamin 0,001 ccm pro kg, intravenös.

3 Uhr 36 Min.	1,4 ccm Skopomorph.	Benommenheit.
3 „ 38 „	5 ccm Aetherlösg.	Narkose. Atmung etwas verlangsamt.
3 „ 45 „	5 „ „	
3 „ 55 „	5 „ „	
4 „ 10 „	5 „ „	
4 „ 20 „	5 „ „	
4 „ 35 „	5 „ „	
4 „ 50 „	5 „ „	
5 „ 10 „		Erwacht, erholt sich rasch.

Aethermenge: Total 1,75 ccm; pro kg 1,25 ccm. Dauer 1 Stunde 32 Minuten.

G. Versuche mit Skopolamin, Tinctura cannabis und Aether.

31. Versuch. 21. 4. 12. Kaninchen, schwarz. 1500 g. 1 ccm T. cannabis.

10 Uhr 40 Min.	1,5 ccm	Keine Narkose, Benommenheit.
10 „ 41 „	5 ccm Aetherlösg.	Narkose. Atmung und Puls normal, schrickt häufig auf.
10 „ 50 „	5 „ „	
11 „ 05 „	5 „ „	
11 „ 17 „	5 „ „	
11 „ 30 „	5 „ „	
11 „ 40 „	5 „ „	
11 „ 45 „	5 „ „	
11 „ 50 „	5 „ „	
12 „ — „	10 „ „	
12 „ 05 „		Erwacht, geht taumelnd umher.
2 „ — „		Munter.

Aethermenge: Total 2,5 ccm; pro kg 1,7 ccm. Dauer 1 Stunde 24 Minuten.

28. Versuch. 26. 4. 12. Kaninchen, grauweiss, 1500 g. 1 ccm T. cannabis + 0,001 ccm Skopolamin. 0,5 ccm pro kg.

8 Uhr 42 Min.	0,75 ccm Skopolamin + T. cannabis.	Leichte Benommenheit dann Narkose.
8 „ 46 „	5 ccm Aetherlösg.	Atmung und Puls normal.
8 „ 50 „	5 „ „	Reflexlose Narkose.
9 „ — „	5 „ „	
9 „ 15 „	5 „ „	Tier ziemlich aufgeregt.
9 „ 23 „	5 „ „	Schrickt häufig auf.
9 „ 30 „	5 „ „	
9 „ 40 „	5 „ „	



9 Uhr 47 Min. 5 ccm Aetherlösg.
9 „ 55 „ 5 „ „
10 „ — „ 5 „ „
10 „ 05 „ 5 „ „ Nicht mehr in Seitenlage zu erhalten, geht taumelnd umher.
11 „ 20 „

Aethermenge: Total 2,75 ccm; pro kg 1,83 ccm. Dauer 1 Stunde 20 Minuten.

29. Versuch. 26. 4. 12. Kaninchen, gelbweiss, 1350 g. 1 ccm T. cannabis + 0,0001 ccm Skopolamin. 1 ccm pro kg.

10 Uhr 20 Min. 1,35 ccm Skopolamin + T. cannabis. Starke Benommenheit, Atmung langsam, 16—20. Puls nicht gut fühlbar.
10 „ 23 „ Exitus, ohne Krampferscheinungen.

Sektion ergibt nichts Besonderes.

30. Versuch (Kontrollversuch zu Nr. 29). 26. 4. 12. Kaninchen, schwarzweiss, 1350 g. 1 ccm T. cannabis + 0,0001 Skopolamin. 1 ccm pro kg.

10 Uhr 25 Min. 1,35 ccm T. cannabis + Skopolamin. Nach 1 Min. leichte Narkose. Puls und Atmung beschleunigt.
10 „ 30 „ 5 ccm Aetherlösg. Narkose.
10 „ 40 „ 5 „ „ Reflexe erloschen.
10 „ 55 „ 5 „ „ Schrickt häufig auf.
11 „ — „ 5 „ „
11 „ 10 „ 5 „ „
11 „ 20 „ 5 „ „
11 „ 30 „ 5 „ „
11 „ 40 „ 5 „ „
11 „ 45 „ Erwacht. Noch benommen, taumelt im Käfig herum.

Aethermenge: Total 2,25 ccm; pro kg 1,66 ccm. Dauer 1 Stunde 20 Minuten.

H. Versuche mit Morphium, Skopolamin, Tinctura cannabis und Aether zusammen.

22. Versuch. 3. 4. 12. Kaninchen, schwarz, 1200 g. 1,0 ccm Morphium: 1,0 ccm Skopolamin : 100 ccm T. cannabis. 0,5 ccm pro kg.

3 Uhr 55 Min. 0,65 ccm Morphium, Skopolamin, T. cannabis + 5 „ Aetherlösg. Reflexlose Narkose. Atmung normal.
4 „ 10 „ 5 ccm Aetherlösg.
4 „ 17 „ 5 „ „
4 „ 25 „ 10 „ „
4 „ 35 „ 10 „ „
4 „ 45 „ 10 „ „
5 „ — „ 10 „ „
5 „ 10 „ 10 „ „
5 „ 15 „ Erwacht, sitzt auf.

Aethermenge: Total 3,25 ccm; pro kg 2,5 ccm. Dauer 1 Stunde 20 Minuten.

21. Versuch. 2. 4. 12. Kaninchen, schwarz, 1550 g. 1,0 ccm Morphium: 1,0 ccm Skopolamin : 100 T. cannabis. 0,25 pro kg.

2 Uhr 50 Min. 0,387 ccm Morphium, Skopolamin, T. cannabis. Starke Neigung zu Schlaf, aber keine Narkose.
3 „ — „ 5 ccm Aetherlösg. Sofort reflexlose Narkose bei normaler Atmungsfrequenz.

3 Uhr 07 Min.	5 ccm Aetherlösg.	
3 „ 12 „	5 „ „	
3 „ 20 „	5 „ „	
3 „ 25 „	5 „ „	
3 „ 30 „		Versuch muss abgebrochen werden, da die Ohrvenen sämtlich undurchgängig geworden sind.

Aethermenge: Total 1,25 ccm; pro kg 0,8 ccm. Dauer 30 Minuten.

23. Versuch. 22. 4. 12. Kaninchen, aschgrau, 2800 g. 1,0 ccm Morphium: 0,1 ccm Skopolamin : 100 ccm T. cannabis. 0,5 ccm pro kg.

3 Uhr 12 Min.	1,4 ccm Morphium, Skopolamin, T. cannabis.	Leichte Benommenheit.
3 „ 15 „	5 ccm Aetherlösg.	Sofort Narkose.
3 „ 25 „	5 „ „	Atmung und Puls normal.
3 „ 45 „	5 „ „	
4 „ — „	10 „ „	5 ccm allein vermögen keine gute Narkose zu geben.
4 „ 15 „	10 „ „	
4 „ 40 „	10 „ „	
4 „ 45 „		Wacht auf.
5 „ — „		Noch leicht benommen, geht im Käfig umher.

Aethermenge: Total 2,25 ccm; pro kg 0,8 ccm. Dauer 1 Stunde 30 Minuten.

26. Versuch. 24. 4. 12. Kaninchen, grauschwarz, 1450 g. 1,0 ccm Morphium: 0,1 ccm Skopolamin : 100 ccm T. cannabis. 0,5 ccm pro kg.

2 Uhr 45 Min.	0,725 ccm Morphium, Skopolamin, T. cannabis.	Leichte Narkose, aus der das Tier leicht zu erwecken ist.
2 „ 52 „	5 ccm Aetherlösg.	Reflexlose Narkose. Atmung und Puls normal.
3 „ 20 „	5 „ „	
3 „ 40 „	5 „ „	
3 „ 55 „	5 „ „	
4 „ 05 „	5 „ „	
4 „ 15 „		Erwacht.
6 „ — „		Munter, frisst.

Aethermenge: Total 1,25 ccm; pro kg 0,86 ccm. Dauer 1 Stunde 30 Min.

Die ersten 3 Versuche orientierten uns über die Wirkung des Aethers allein. Eigentliche Grenzwerte wollten wir nicht feststellen. Doch geht schon aus den 3 Versuchen hervor, dass man wahrscheinlich keine bessere Wirkung bekommt, wenn man unter die 5 ccm pro Kilogramm Körpergewicht hinuntergeht. In einer zweiten Serie, bei der sowohl Morphium wie Aether gegeben wurden und zwar Aether immer in der gleichen Konzentration von 5 zu 100 zeigte sich die Vermehrung der narkotischen Kraft, durch welche die notwendige Aethermenge stark herabgemindert wird, sehr deutlich. Die gegebenen Morphiummengen wurden immer auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet. Wir heben aus den Versuchsergebnissen nur das folgende hervor: Die ungefähr gleiche Aethermenge, die in Versuch 1 eine Narkose von etwa 26 Min. Dauer erzeugt hatte, rief in Kombination mit 1 cg Morphium eine Narkose von 1 Stunde 34 Min. Dauer hervor. Noch auffallender ist Versuch 6. Hier zeigte sich, dass man mit 5 mg Morphium und 0,16 g Aether pro Kilogramm Körpergewicht eine Narkose von 1 Stunde 2 Min. Dauer bekam. Jedenfalls geht aus diesen Versuchen zur Genüge hervor, dass man die Aether-



mengen zur Erzielung einer Narkose ganz bedeutend heruntersetzen kann, wenn man gleichzeitig Morphium verwendet. Im allgemeinen gaben wir den Aether etwa $^1/_4$ Stunde nach dem Morphium. Die Morphiummengen genügten an und für sich durchaus nicht zur Erzielung einer Narkose. Die Versuche zeigen, wie im grossen und ganzen vorgegangen wurde. Man liess immer von Zeit zu Zeit etwas Aether einfliessen und zwar so lange, bis die Narkose eine starke war, dann gab man immer Aether nach und verfolgte so die Narkose eine längere Zeit durchschnittlich eine Stunde hindurch. In einer weitern Versuchsserie wurden dem Tier Skopolamin vor dem Aether gegeben und zwar zunächst in Form von intravenösen Injektionen. Zuerst liess man die beiden Substanzen rasch aufeinander folgen, dabei zeigte sich durchaus keine Verstärkung der narkotischen Wirkung, im Gegenteil eine Herabsetzung. Die Tiere waren entschieden aufgeregt. Allerdings war die Herabsetzung nicht gerade eine sehr starke. Wir gaben dann in andern Versuchen das Skopolamin subkutan und zwar eine Stunde vor der Aetherapplikation. In Versuch 37 wurde eine recht hohe Dosis Skopolamin 1,0 g gewählt. Die Aethermenge betrug 1,72 pro Kilogramm Körpergewicht. Man hatte den Eindruck, dass die Narkose etwas tiefer und etwas länger dauerte als ohne Skopolamin. In einem 2. Fall wurde 0,01 Skopolamin gegeben, ebenso in einem 3. Fall, und zwar gaben wir das einemal 0,01 eine halbe Stunde vor der Aethernarkose, das zweite Mal eine Stunde. Das halbstündige Interall scheint besser zu wirken, doch war die Verstärkung nicht eine sehr beträchtliche. In einem 4. Versuche wurde 1 mg gegeben, und hierbei keine wesentliche Verstärkung konstatiert. Wir hatten also im Gegensatz zu den Versuchen von Hauckold nicht gerade die Ueberzeugung, dass die Aethernarkose durch Skopolamin eine bedeutende Verstärkung erleidet. Doch sollte speziell dieser Teil meiner Arbeit noch weiter untersucht werden, da wir vielleicht hierüber zu wenig Experimente gemacht haben. Es scheint bei diesen Kombinationen mit Skopolamin jedenfalls auch sehr auf die Wahl der Intervalle und der Skopolaminmenge anzukommen. Wir kombinierten ferner den Aether mit Tinctura Cannabis indicae. Die erste Cannabisdosis war entschieden zu hoch gewählt, da das Tier durch sie allein sehr stark narkotisiert wurde. Die nachfolgende Menge dagegen rief an und für sich keine Narkose hervor, verstärkte aber die Aethernarkose sehr deutlich. In einer weitern Versuchsreihe wurde ein Gemisch von Morphium und Tinctura Cannabis indicae vor dem Aether gegeben. 1 ccm des Gemisches enthielt 1 cg Morphium. Die Resultate können in der Tabelle sowohl wie in meinen Versuchsprotokollen genauer nachgesehen werden. 1 ccm der genannten Lösung wirkte an und für sich stark narkotisch. Es war daher auch nicht verwunderlich, dass die Aethermenge erheblich herabgesetzt wurde, aber auch mit viel weniger erzielte man noch Erfolge. Ausserdem kombinierten wir dann den Aether auch noch mit Skopomorphin. Hier zeigten sich wiederum beträchtliche Verstärkungen. Natürlich erhielt man das gleiche Resultat, wenn man an Stelle von Skopomorphin Morphium gab. Wir hatten aber auch in diesem Falle wieder die Empfindung, dass das Skopolamin eine aufregende Wirkung ausübt und dadurch die günstige Wirkung der Tinctura Cannabis indicae

abschwächte. Die Skopolaminmengen wurden in dieser Versuchsreihe sehr niedrig gewählt. Die Versuche waren nicht etwa ungünstige, sie waren nur nicht so günstig, wie wir sie eigentlich erwartet hatten. Wir lösten dann 1 g Morphium und 1 g Skopolamin in 100 g Cannabis indica auf. Auch mit dieser Einleitung der Aethernarkose erhielten wir gute Resultate.

Wenn man die Versuche richtig vergleichen will, so muss man namentlich das eine in Betracht ziehen. Wir haben im allgemeinen immer Versuche, eine gute Narkose von etwas mehr als einstündiger Dauer zu erhalten. Dabei verwendeten wir einesteils immer eine intravenöse Aetherinfusion, und ausserdem in den meisten Fällen die Einspritzung eines andern Narkotikums, die gewöhnlich auch in die Venen, nur hier und da subkutan vorgenommen wurde. Gleichgeblieben ist also im allgemeinen die Dauer der Narkose. Diese Narkose wurde aber mit einer wechselnden Aethermenge erzielt. Gab man Aether allein, so brauchte man pro Kilo Körpergewicht etwa 2 g. In der Morphiumreihe wurde diese Menge herabgesetzt auf 1,87—0,16 (!)

bei Skopolaminverwendung intravenös . . .	auf	1,96—1,06
„ Skopolaminverwendung subkutan	„	2,16—0,89
„ Tinctura Cannabis indicae	„	1,5 —0,26
„ Morphium + Tinct. Cannabis indicae . . .	„	1,55—0,46
„ Skopomorphin	„	0,96—0,78
„ Morphium + Skopolamin	„	1,25
„ Skopolamin + Tinct. Cannabis ind. . . .	„	1,83—1,66
„ Morphium-Skopolamin und Tinct. Cann. ind.	„	2,5 —0,8

Genauere Berechnungen der minimalnarkotisierenden Mengen wurden bei diesen Versuchen nicht gemacht. Im allgemeinen handelte es sich um Substanzen, deren Dosierungen wir kannten und die jedenfalls im allgemeinen in verhältnismässig geringen Mengen angewendet wurden. Durch alle Narkotika wurde die für eine Narkose von etwas mehr als einer Stunde notwendige Aethermenge erheblich vermindert, am wenigsten durch Skopolamin allein, das, wie wir wissen, bei Kaninchen eine sehr schlechte narkotische Wirkung hat. Tatsächlich hatte aber auch diese Substanz einen Effekt, den man, da sie an und für sich nicht narkotisiert, als Potenzierungswirkung ansprechen darf. Am besten wirkt sie in verhältnismässig kleinen Mengen gegeben, z. B. in Dosen von 1 cg. Ging man auf 1 mg herunter, so wurde die Wirkung wieder schlechter, ging man herauf, bis zu 1 g, so traten Erregungszustände ein, die die Narkose störten. Cannabis indica allein gegeben sowie Morphium allein gegeben noch mehr als das Gemisch der beiden hatte die beste Wirkung von allen angewendeten Narkotika. Wir sahen z. B., dass die Tinct. Cannabis ind. die Aethermenge bis auf den 8. Teil herabsetzen konnte, allerdings nur in einem Fall, in welchem man viel von dieser Substanz gab. Morphium allein konnte in einer Menge von 5 mg die Aethermenge einmal auf den 12. Teil heruntersetzen, ein andermal allerdings nur auf die Hälfte. Morphin plus Tinct. Cannabis indicae setzte die notwendige Aethermenge leicht auf ungefähr $^1/_4$ herab. Skopolamin verschlechterte diese Wirkung wieder. Es ist auch schon Frl. Bredenfeld aufgefallen,

dass man die Potenzierung durch Verwendung mehrerer Substanzen aus verschiedenen Gruppen nur bis zu einem gewissen Grade herauf treiben kann. Meine Versuche bestätigen in dieser Hinsicht die Resultate. Zweifelsohne kann man aus meinen Resultaten schliessen, dass man im Stande ist, die intravenöse Aethernarkose durch die Kombinationsmethode zu modifizieren. Die zur Narkose notwendigen Mengen werden beträchtlich herabgesetzt. Die Schädlichkeiten, die der Aether auf die roten Blutkörperchen ausübt, werden dadurch naturgemäss geringer. Andererseits können, wie das schon von Bürgi[1]) und von Straub[2]) gezeigt worden ist, bei gewissen Kombinationen andere Schädlichkeiten mit dem narkotischen Effekt gleichzeitig potenziert werden. So fanden wir regelmässig eine abnorm starke Schwächung der Atmungsfunktion, wenn Morphium oder ein morphinhaltiges Produkt (Skopolamin) dem Aether beigegeben wurde. Durch Cannabis indica wurde dagegen das Atmungszentrum wenig oder nicht beeinflusst. Die weiteren Untersuchungen auf dem Gebiete der intravenösen Narkose werden ausser der Steigerung der narkotischen Kraft durch Kombination natürlich auch die Nebenwirkungen immer mit zu berücksichtigen haben. Erst wenn bei möglichst starker narkotischer Wirkung nur eine geringfügige Schwächung der Atmungs- und der Herzfunktion eingetreten ist, kann man von einem wesentlichen Fortschritte reden. Die vorliegenden Versuche bedeuten daher nur eine Einleitung zu weitern Arbeiten.

Zusammenstellung der Versuche.

Nummer	Gewicht g	g Narkotika pro kg	Aethermenge		Dauer der Narkose	
			Total ccm	pro kg ccm	Stunde	Min.
1	1400	—	0,9	0,64	—	26
2	1500	—	2,9	0,93	1	12
3	1150	—	2,75	2,39	1	25
8	1650	Morphium 0,1	0,98	0,59	1	34
7	2200	„ 0,0075	2,5	1,13	1	19
6	1500	„ 0,005	0,25	0,16	1	02
9	1350	„ 0,005	1,75	1,22	1	15
5	1200	„ 0,0025	2,25	1,87	1	12
4	1400	„ 0,001	1,75	1,25	—	51
10	1600	Skop. 0,01	1,5	1,06	—	etwa 10
11	1600	„ 0,001	3,0	1,87	1	10
12	1400	„ 0,0005	2,75	1,96	—	34
		Skop. subkutan:				
37	1450	0,1. 1 Std. vor Aether	2,5	1,72	1	30
32	2450	0,01. 1/2 „ „ „	3,5	1,43	1	25
34	1950	0,01. 1 „ „ „	1,75	0,89	—	30
33	1850	0,001. 1 „ „ „	4,0	2,16	1	25

1) Bürgi, E., Deutsche med. Wochenschr. 1910. Heft 2.
2) Straub, W., Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1823.

Nummer	Gewicht g	g Narkotika pro kg	Aethermenge Total ccm	Aethermenge pro kg ccm	Dauer der Narkose Stunde	Dauer der Narkose Min.	
24	1900	T. cannabis 1,5 ccm	0,5	0,26	1	35	
13	1700	„ 1,0 „	1,4	1,07	1	16	
25	2000	„ 0,5 „	3,0	1,5	1	20	
		1,0 Morph. : 100,0 T. cannabis					
14	1550	1 ccm	0,75	0,48	1	18	
16	1500	0,5 „	0,7	0,46	1	20	
17	1500	0,25 „	2,0	1,55	1	15	
15	1600	0,25 „	2,0	1,25	1	07	
		Skopomorphin (Korff) pro ccm: Morph. 0,015 / Skop. 0,006					
19	1500	1 ccm	1,0	0,66	1	23	
20	1200	1 „	—	—	1	25	Kontrolle.
28	2400	0,5 „	2,5	1,04	1	20	
		1 Std. vor d. Aether subkutan:					
35	1600	1 ccm	1,25	0,78	1	30	
36	2600	0,5 „	2,5	0,96	1	30	
27	1400	Morph. 0,005 + Skopol. 0,0001	1,75	1,25	1	32	
		Skopolamin + T. cannabis.					
31	1500	1 ccm T. cannab. + 0,001 Skop.	2,5	1,73	1	24	Exitus.
28	1500	0,5 „ „ + 0,0005 „	2,75	1,83	1	20	Kontrolle.
29	1350	1,0 „ „ + 0,0001 „	—	—	—	—	
30	1350	1,0 „ „ + 0,0001 „	2,25	1,66	1	20	
		1,0 Morph. : 1,0 Skop. : 100,0 Tinct. cannabis.					
22	1300	0,5 ccm	3,25	2,5	1	20	
21	1550	0,25 „	1,25	0,8	—	30	
		1,0 Morph. : 0,1 Skop. : 100,0 Tinct. cannabis.					
23	2800	0,5 ccm	2,25	0,8	1	30	
		1,0 Morph. : 0,01 Skop. : 100,0 Tinct. cannabis.					
26	1450	0,5 ccm	1,25	0,86	1	30	

Literaturverzeichnis.

Bredenfeld, Ueber kombinierte intravenöse Narkose. Dissertation. Bern 1912. — Burckhardt, L., Ueber Chloroform- und Aethernarkose durch intravenöse Injektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 323. — Bürgi, E., Die Wirkung von Narkotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 u. 2. — Bürgi, E., Ueber wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klinik. 1912. Nr. 50 u. 51. — Gisel, A., Die Wirkungen der Cannabis indica in Kombination mit anderen Arzneien. Inaug.-Diss. 1911. — Hammerschmidt, W., Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narkose bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 8. — Hauckold, E., Ueber die Beeinflussung von Narkoticis durch Skopolamin. Ebenda. Bd. 7. — Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Ebenda. Bd. 7.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Ueber anorganische Katalysatoren.

Von

H. Kionka.

Die Reaktion, welche von jeher und auch heute noch am meisten angewandt wird, um die Anwesenheit oxydierend oder katalytisch wirkender Fermente nachzuweisen, ist die Guajakharzreaktion. Dieselbe wird bekanntlich so ausgeführt, dass man eine alkoholische Tinktur aus Guajakharz mit etwas superoxydhaltigem Terpentinöl versetzt und die betreffende zu prüfende Substanz zufügt. Bei Anwesenheit von Peroxydasen oder Pseudoperoxydasen oder auch nur von Katalasen tritt Blaufärbung ein. Diese Methode wird wegen ihrer grossen Einfachheit von den Klinikern meist zum Nachweis von Blut oder Hämoglobin benutzt. Aber fortwährend hört man, dass Störungen bei dieser Reaktion auftreten können, und es werden Vorschläge über neue Veränderungen und Verbesserungen dieser einfachen Reaktion gemacht.

Die Tatsache, dass ausser Hämoglobin und anderen Oxydasen auch viele andere, namentlich auch anorganische Substanzen eine Blaufärbung der Guajakharzlösung bewirken, ist schon längst bekannt. Namentlich Schönbein (1) hat in seinen Arbeiten diese Frage vielfach untersucht, und Schaer (2) hat die bisherigen auf die Guajakblaureaktion bezüglichen Untersuchungen in einer besonderen Monographie zusammengestellt. Er teilt die Blaufärbung auslösenden Mittel in „direkte" und „indirekte" Oxydationsmittel.

Bevor wir auf die Frage eingehen, welche Substanzen ihrer Natur nach befähigt sind, die Guajakreaktion auszulösen, ist es zweckmässig, den Vorgang festzulegen, nach welchem die Reaktion verläuft.

Die Chemie des Guajakharzes ist von Doebner (3) und seinen Schülern festgestellt. Danach kommt für die Blaufärbung von den drei aus dem Harz isolierten Säuren: der Guajakharzsäure, der Guajakonsäure und der Guajazinsäure nur die Guajakonsäure in Betracht. Alle drei Harzsäuren haben ausgesprochen phenolartigen Charakter. Für die Guajakonsäure ist die Formel $C_{20}H_{24}O_5$ aufgestellt. Sie ist in Alkohol leicht löslich, so dass sie beim Auflösen von Guajakharz in Alkohol in die alkoholische Tinktur übergeht. Durch Eisenchlorid kann man nach Doebner die Guajakonsäure nahezu quantitativ in „Guajakblau" überführen. Dieser Farbstoff setzt sich dabei in tief himmelblauen Flocken

ab, die sich zusammenballen und beim Trocknen ein hellblaues Pulver geben. Die Analyse dieses neugewonnenen Körpers des Guajakblaues ergab die Formel $C_{20}H_{20}O_6$. Für die Entstehung desselben aus der Guajakonsäure nimmt Doebner folgende Gleichung an:

$$C_{20}H_{24}O_5 + O_3 = C_{20}H_{20}O_6 + 2\,H_2O.$$

Das von der Guajakonsäure bei diesem Vorgang aufgenommene Sauerstoffatom im Guajakblau ist ausserordentlich lose gebunden, ungefähr so locker wie das eine Sauerstoffatom im Wasserstoffsuperoxyd. Sehr leicht kann Guajakblau zu Guajakonsäure reduziert werden, und ebenso leicht können durch weitere Oxydationen farblose oder schwächer (grünlich) gefärbte Substanzen entstehen. Diese weiteren Oxydationen des Guajakblaus gehen namentlich unter dem Einfluss des Lichtes leicht vor sich, weshalb die Darstellung dieses Farbstoffs möglichst vor der Einwirkung des Lichtes geschützt vorgenommen werden muss.

Infolge dieses labilen Zustandes des Guajakblaues kann die Guajakharzreaktion, die doch auf Bildung dieses Körpers beruht, sehr leicht ein negatives oder scheinbar negatives Resultat geben, — sei es, dass gleichzeitig wieder eine Reduktion des sich bildenden Guajakblaus eintritt, oder dass der oxydierende Vorgang ein so starker ist, dass das Guajakblau nicht das Endprodukt des ganzen Vorgangs ist, sondern nur vorübergehend mehr oder weniger kurze Zeitlang als Zwischenprodukt in Erscheinung tritt.

So wird es verständlich, dass die Guajakharzreaktion durch alle mögliche, scheinbar ganz heterogene Substanzen ausgelöst werden kann, und andererseits der Vorgang durch alle mögliche Körper gestört werden kann. Wir finden, wie schon gesagt, in der Literatur eine Menge organischer und anorganischer Substanzen aufgeführt, welche als Katalysatoren den Vorgang der Guajakblaubildung auslösen sollen. Denn scheinbar auch ohne Einwirkung derartiger fremder Substanzen findet die Oxydation der Guajakonsäure zu Guajakblau statt, wenigstens bei Anwesenheit von Feuchtigkeit und bei Licht.

Zerreibt man z. B. frisches Guajakharz bei Tageslicht in einem Mörser, so tritt nach einiger Zeit am Rande desselben eine Färbung auf. Dieselbe ist aber nicht rein blau, sondern mehr oder weniger schmutzig grün. Es handelt sich bei diesem Vorgang wohl um die oben beschriebenen Oxydationsvorgänge, welche aber nicht bei der Bildung von Guajakblau stehen bleiben, sondern bis zur Entstehung stabilerer, weniger intensiv gefärbter Oxydationsprodukte führen. Dies scheint auch aus folgendem Versuch hervorzugehen.

Ein im Dunkeln mit frischer Guajakharzlösung getränkter Filtrierpapierbogen wird, nachdem er getrocknet, in Streifen geschnitten. Ein Teil dieser Streifen I bleibt im Dunkeln, ein zweiter Teil II wird in diffuses Licht, ein dritter III in direktes Sonnenlicht gelegt.

Die Hälfte jedes Streifens wird mit Wasser befeuchtet und während des ganzen Versuches leicht angefeuchtet gehalten.

Während die Streifen ursprünglich von der natürlichen Farbe der Guajaktinktur schwach gelblich gefärbt sind, verändern die unter I und



II sehr bald ihre Farbe. Und zwar geht die Umfärbung rascher an den befeuchteten Teilen vor sich. Nach einiger Zeit — desto früher, je heller die Belichtung — sind die Streifen unter I dunkler gefärbt, aber nicht blau, sondern schmutzig grün. Bei den Streifen unter II tritt diese Verfärbung langsamer ein und zeigt wenigstens eine Zeitlang (stundenlang) ein deutliches Blau. Allmählich geht aber auch dieses Blau in ein schmutziges Grün über. Die im Dunkeln gehaltenen Streifen III behalten tagelang ihre ursprüngliche Farbe, erst ganz allmählich geht diese in einen bräunlichen bzw. schmutzig grünen Ton über.

Alle diese Erscheinungen sind deutlicher, vor allem auch die Blaufärbung bei den Streifen II, bei den feucht gehaltenen Streifen.

Hieraus ergibt sich, dass die Oxydation der Guajakonsäure auch ohne erkennbares Hinzutreten anderer Stoffe von statten geht. Der Prozess wird intensiver bei gleichzeitiger Wasserverdunstung unter der Einwirkung des dabei entstehenden Wasserstoffsuperoxyds. Licht befördert die Reaktion, doch findet bei direkter Besonnung die Oxydation so stark statt, dass die Bildung von Guajakblau gar nicht wahrzunehmen ist, und sofort höhere missfarbene Oxydationsstufen entstehen.

Licht wirkt also ersichtlich als Katalysator. Ebenso wird der Prozess befördert durch Ionisation der umgebenden Luft, wie sie bei der Wasserverdunstung entsteht.

Dass derartige elektrische Vorgänge befördernd auf die Guajakharzreaktion einwirken, zeigt auch folgender Versuch:

Schade (4) konnte beweisen, dass beim Quecksilber die katalytische Kraft in ihre elektrischen Komponenten zerlegt wurde. Durch Lippmann (5) wurde festgestellt, dass Quecksilber sich bei Ladung mit positiver Elektrizität, d. h. bei Sauerstoffpolarisierung, aus seiner Kugelform zu einer schlecht fliessenden Masse ausbildet und ferner, dass bei Verringerung dieser elektrischen Ladung durch nachherige Zufuhr negativer Elektrizität die Kugelform des Metalls wieder eintritt. Schade brachte eine kleine Portion Quecksilber in Terpentinöl oder Wasserstoffsuperoxyd, das Quecksilber wandelte sich sehr rasch unter Abflachung der Metallkugel in eine schwerfliessende, geschmolzene, bleiähnliche Masse um, die vermittels eines Holzstäbchens in jede beliebige Form gebracht werden konnte; nach obigem muss man also annehmen, dass nunmehr eine positive Ladung des Metalls besteht. Wird nun diese stark positiv geladene Quecksilbermasse mittels eines Holzstäbchens in Guajaktinktur hineingebracht, so nimmt das Metall seine Kugelform wieder an, d. h. es erhält Zufuhr von negativer Elektrizität.

Bei einer Nachprüfung dieses Versuches konnte ich den Befund ohne weiteres bestätigen. Gleichzeitig sah ich aber, wie ringsum die in der Guajaktinktur sich wieder zur Kugel ballende Quecksilbermasse eine Blaufärbung der Tinktur auftritt. Wir müssen also Schade zustimmen, wenn er den Schluss zieht, dass beim Kontakt des Quecksilbers mit Terpentinöl (oder Wasserstoffsuperoxyd) auf der einen Seite und Guajaktinktur auf der anderen Seite elektrische Bewegungen vor sich gehen. Solche elektrische Bewegungen wirken sicher befördernd (katalytisch) auf die Oxydation der Guajakonsäure.



Vielleicht handelt es sich um analoge Vorgänge bei den mannigfachen Erscheinungsformen, die wir bei der Einwirkung anorganischer Substanzen auf das Zustandekommen der Guajakreaktion kennen.

Wie schon erwähnt, gibt es eine Menge anorganischer Substanzen, die anscheinend katalytisch, befördernd auf das Zustandekommen dieses Oxydationsvorganges einwirken. Oppenheimer (6) hat daher von „anorganischen Katalysatoren" gesprochen. Wir wissen aber heute noch nicht, ob es bestimmte Gruppen anorganischer Körper sind, welche zu derartigen katalytischen Wirkungen ihrer Natur nach befähigt sind. Die in der Literatur niedergelegten Angaben hierüber geben durchaus keine klare Vorstellung.

Nach dem eben Gesagten wird es sich wohl bei diesen Einwirkungen um Ionenwirkungen handeln. Um einen systematischen Ueberblick über die zu anorganischen Katalysatoren befähigten Substanzen zu erhalten, schien es daher empfehlenswert, die anorganischen Verbindungen mit Rücksicht auf ihre ionale Zusammensetzung nach dieser Richtung zu prüfen. Um hierbei vergleichbare Werte zu bekommen, wurden die zu untersuchenden Substanzen stets in gleicher ionaler Konzentration angewandt, d. h. soweit die Lösungsverhältnisse das gestatten, als Normallösung.

Nur in einigen Fällen in denen die Herstellung einer $\frac{n}{1}$-Lösung nicht möglich war, wurden niedere Konzentrationen verwandt.

Dies geschah bei folgenden Salzen:

$Na_2HAsO_4 = \frac{n}{2}$-Lösung

$HgCl_2 = \frac{n}{4}$ „

Ferr. lact. $= \frac{n}{20}$ „

$Li_2CO_3 = \frac{n}{4}$ „

$Na_2HPO_4 = \frac{n}{2}$ „

Diese Uebersichtsversuche wurden in folgender Weise angestellt:

Etwa 5 ccm der betreffenden Salzlösung wurde

a) mit 1 ccm einer ganz frisch hergestellten Guajaktinktur vermischt und nach 5 Minuten langem Stehen mit 1 ccm Chloroform $^1/_4$ Minute lang ausgeschüttelt,

b) ausser mit Guajaktinktur noch mit 1 ccm altem Terpentinöl versetzt, dann ebenso mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die Guajaktinktur wurde in diesen und auch allen späteren Versuchen stets ganz frisch als 2proz. alkoholische Lösung aus Guajakharz, das in Stücken von Merck-Darmstadt bezogen war, hergestellt. Das Harz wurde stets erst bei Herstellung der Tinktur gepulvert.

Versuche mit alter Tinktur oder mit einer alkoholischen Lösung aus lange vorher gepulvertem Harz gaben unsichere Resultate. Die Untersuchungen fanden bei Tageslicht in einem hellen Zimmer, jedoch unter Vermeidung direkter Sonnenbestrahlung statt.



Die Resultate dieser Versuchsreihe sind auf nachfolgender Tabelle eingetragen.

Tabelle I.

Es bedeuten: + = Eintritt der Blaufärbung sofort ohne Terpentinöl. ± = Eintritt der Blaufärbung sofort mit Terpentinöl. ○ = Keine Reaktion mit und ohne Terpentinöl. ⊙ = Keine Reaktion mit Terpentinöl. Durch × sind die Substanzen bezeichnet, bei denen wegen auftretender Fällungen die Ausführung der Reaktion unmöglich war. — Die Zahlen in Klammern hinter den obigen Zeichen bedeuten den ungefähren Grad der Stärke der Reaktion.

	Cl′	Br′	J′	CO_3''	HCO_3'	NO_2'	NO_3''	HPO_4''	AsO_3'''	AsO_4'''	SO_3''	SO_4''	Azetat′	Laktat′	Tartrat″	Rhodanat″	Salizylat′
Li·		$+_3$ $\pm_2$		+ ⊙	×	×		×	×	×	×						
Na·	$\pm_1$	$\pm_2$	$+_3$ ⊙	$+_3$ ⊙	○	○	○	○	$+_2$	○		○		○			○
K·	$\pm_1$	$\pm_2$		$+_2$ ⊙			○					○		○	○		
NH_4·	$\pm_3$	$\pm_1$		×	×	×			×			$+_3$ ⊙				$+_3$ $\pm_3$	
Cu·			×	×	×			×	×		$\pm_3$	$\pm_3$				×	
Mg··	$\pm_3$			×	×	×		×	×	×		○			×		
Ca··	$+_2$ $\pm_3$			×	×			×			×	○					
Zn··	$+_3$ ⊙			×	×	×		×			×	○					
Ba··	$\pm_1$			×	×			×			×	×					
Hg·	×	×	×	×	×	×	$+_3$ ⊙ $\pm_1$	×			×	×					×
Hg··	○		×	×	×	×	$+_3$	×			×						×
Pb··		×	×	×	×			×			×	×	$+_1$ ⊙		×		
Fe···		×		×	×			×		×		$+_3$ $\pm_3$		$+_3$ $\pm_3$			
Fe···	$+_3$ $\pm_3$			×	×			×									×

Wirft man einen Blick auf diese Tabelle I, so sieht man, dass abgesehen von den Salzen der Schwermetalle es vor allen Dingen die Halogenide, die Karbonate und Nitrate sind, welche positive Reaktionen geben. Auffallend ist das starke Auftreten der Reaktion ohne Terpentinöl unter dem Einfluss von Ammoniumsulfat, zumal dieses Salz bei Anwesenheit von Terpentinöl diese Reaktion mit Guajakharz nicht gibt. Dieses selbe auffallende Verhalten zeigen auch die Karbonate, Jodnatrium und einzelne Metallsalze.

Man muss wohl annehmen, dass es sich bei allen diesen Reaktionen hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, um Oxydationen handelt. Dafür sprechen auch weitere Untersuchungsreihen, welche ich mit Brenzkatechin und Guajakol angestellt habe. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen niedergelegt. Bei den Versuchen wurden je 5 ccm der betreffenden Salzlösung ($\frac{n}{1}$-Lösung) gemischt mit je 1 ccm einer

1 proz. Brenzkatechinlösung (Tabelle II), oder mit je 1 ccm einer 10 proz. alkalischen Guajakollösung in 6,6 proz. Natronlauge (Tabelle III).

Tabelle II.

1 ccm 1 proz. Brenzkatechinlösung + 5 ccm der folgenden Salzlösung ($\frac{n}{1}$ Lösung).

Salz	Reaktion
LiBr	schwach bräunliche Färbung.
Li_2CO_3 ($\frac{n}{4}$)	dunkelbraun.
NaCl	0.
NaBr	0.
NaJ	deutlich hellbraun.
Na_2CO_3	sofort grün, später dunkelbraun.
$HNaCO_3$	schwach bräunlich.
Na_2CO_3	0.
Na_2HPO_4	0.
Na_2HAsO_3	sofort rosa, später hellbraun.
Na_2HAsO_4	sofort grün, später dunkelbraun.
Na_2SO_4	schwach bräunlich.
Natr. acetic.	0.
Natr. lactic.	sofort rot, später hellbraun.
Natr. salicyl.	0.
KCl	0.
KBr	0.
K_2CO_3	dunkelbraun.
KNO_3	0.
K_2SO_4	0.
Kal. tartaric.	0.
NH_4Cl	hellbraun.
NH_4Br	bräunlich.
NH_4NO_3	schwach bräunlich.
$(NH_4)_2SO_4$	sofort grün, bei Alkalizusatz rot, später dunkelbraun.
Ammon. rhodan.	hellbraun.
$CuSO_4$	bräunlich.
$AgNO_3$	dunkelbraun.
$MgCl_2$	hellbraun.
$MgSO_4$	hellbraun.
$CaCl_2$	sofort rot, später dunkelbraun.
$ZnCl_2$	bräunlich.
$BaCl_2$	0.
$HgCl_2$	hellbraun.
$Hg(NO_3)_2$	dunkelbraun.
Fe_2Cl_6	dunkelbraun.
$FeSO_4$	dunkelbraun.
Ferrum lactic.	dunkelbraun.

Tabelle III.

1 ccm 10 proz. alkoholischer Guajakollösung + 5 ccm folgender $\frac{n}{1}$ Salzlösung.

Salz	Reaktion
LiBr	0.
Li_2CO_3	0.
NaCl	0.
NaBr	0.
NaJ	0.
Na_2CO_3	0.
$NaNO_3$	0.
Na_2HPO_4	0.
Natr. acetic.	0.
Natr. lactic.	0.
Natr. salicyl.	0.
KCl	0.
KBr	0.
K_2CO_3	0.
KNO_3	0.
K_2SO_4	0.
Kal. tartaric.	0.
NH_4Cl	hellbraun.
NH_4Br	bräunlich.
NH_4NO_3	rot.
$(NH_4)_2SO_4$	schwach bräunlich.
Ammon. rhodan.	schwach bräunlich.
$CuSO_4$	fällt blau, später schwarz und rot.
$AgNO_3$	fällt schwarz.
$MgCl_2$	0.
$MgSO_4$	0.
$CaCl_2$	0.
$ZnCl_2$	0.
$BaCl_2$	0.
$HgCl_2$	fälll gelb.
$Hg(NO_3)_2$	fällt gelb.
Fe_2Cl_6	fällt schwarz.
$FeSO_4$	fällt schwarz.
Ferrum lactic.	fällt schwarz.

Nach diesen Befunden scheint es sich, wie oben schon gesagt, bei dem grössten Teil der geprüften Salze um Oxydationsvorgänge zu handeln. Indessen liegen die Verhältnisse vielleicht anders bei den in obigen Tabellen ebenfalls stark positiv wirksam erscheinenden Salzen der Schwermetalle. Nach dem oben mitgeteilten Schade'schen Versuch werden bei der Berührung reiner Metalle mit Terpentinöl einerseits, Guajaktinktur andererseits elektrische Strömungen ausgelöst. Wie wir weiter gesehen haben, wird dabei die Guajakblaureaktion in der Harzlösung hervorgerufen. Danach müsste man bei den Schwermetallen und ihren Salzen doch wohl daran denken, dass ihnen, wie es auch Schade



annimmt, direkte katalytische Fähigkeiten zukommen. Da es sich bei solchen Einwirkungen um Oberflächenfunktionen handelt, so lag der Gedanke nahe, dass besonders die kolloiden Metalllösungen hierzu befähigt wären. Mir standen zufällig 7 fabrikmässig hergestellte Metallkolloide zur Verfügung. Es waren dies: Kollargol, Kollaurin, Hyrgol, kolloides Wismut, kolloides Arsen, Sulfidal und kolloides Arsensulfür.

Mit diesen Substanzen wurden in der oben beschriebenen Weise die Versuche mit Guajaktinktur und mit und ohne Terpentinölzusatz ausgeführt. Nur das kolloide Wismut zeigte ohne Terpentinölzusatz eine stark positive Reaktion, alle anderen Mischungen zeigten keinerlei Erscheinungen.

Vielleicht von therapeutisch-praktischer Bedeutung ist in der obigen Tabelle I das Verhalten des arsenigsauren Natrons, das im Gegensatz zum arsensauren Natron sofort, auch ohne Terpentinölzusatz eine deutliche Guajakblaureaktion gab. Möglicherweise handelt es sich auch hier um einen katalytischen Vorgang wie beim Eisen, Mangan und anderen Schwermetallen.

Der Gedanke liegt nahe, die empirisch erprobte günstige Wirkung des Arseniks auf die Blutbildung mit dieser Erscheinung in Verbindung zu bringen. Eine Vereinigung von Eisen und Arsenik müsste alsdann diese angenommene katalytische Wirkung in verstärktem Masse zeigen.

Zu dieser Feststellung dienten folgende Versuche:

Stammlösung I: Eine Messerspitze Ferrum reductum wird mit etwa 15 ccm Wasser übergossen und wiederholt umgeschüttelt, nach mehrstündigem Stehen abfiltriert; die Lösung erscheint wasserklar und farblos.

Stammlösung II: Etwa 2 g Natrium arsenicosum werden in 15 ccm Wasser gelöst. Die Lösung ist klar und schwach gelblich gefärbt.

Versuch I. Etwa 5 ccm der Stammlösung I und 5 ccm der Stammlösung II werden je in ein Reagenzglas gefüllt. In einem 3. Reagenzglas eine Mischung von etwa 4 ccm Stammlösung I + 4 ccm Stammlösung II; auf jedes Reagenzglas wird je 1 ccm altes Terpentinöl aufgegossen, alsdann einige Tropfen frischer Guajaktinktur.

Nach etwa 5 Minuten beginnt an der Grenze zwischen der — nach unten zu weisser gefärbten — Guajakschicht und der darunterstehenden klaren Flüssigkeit im 2. und 3. Reagenzglas eine blaue Färbung aufzutreten, welche im 3. Reagenzglas auch nach einer halben Stunde noch stärker erscheint. In Reagenzglas 1 ist auch nach einer Stunde kein positiver Ausfall der Reaktion wahrzunehmen.

Versuch II. Etwa 2 ccm der Arsenikstammlösung werden in je ein Reagenzglas gefüllt. Beide Reagenzggläser werden bis zu gleicher Höhe durch weitere etwa 2 ccm aufgefüllt: Reagensglas a) mit destilliertem Wasser, Reagenzglas b) mit der Eisen-Stammlösung. Beiden Gemengen wird je 1 ccm Terpentinöl zugegossen und alsdann werden einige Tropfen Guajaktinktur zugefügt. Im Reagenzglas b) beginnt sofort an der Grenzschicht intensive Blaufärbung; im Reagenzglas a) tritt eine solche erst nach etwa 10 Minuten auf, die ebenfalls allmählich sehr intensiv wird. Jedoch ist nach etwa einer halben Stunde immer noch ein Unterschied zwischen Reagenzglas a) und b) wahrzunehmen.

Versuch III. Derselbe Versuch wie Versuch II, mit bedeutend verdünnteren Arseniklösungen angestellt, ergibt das gleiche Resultat.

Nach 15 Minuten zeigen die Proben von Versuch I und Versuch III noch deutliche Unterschiede. Bei Versuch II ist kein Unterschied zwischen den beiden Proben mehr zu sehen.

Das nur mit Stammlösung I (ohne Arsenik) beschickte Glas ist auch nach 15 Stunden noch vollständig ungefärbt.

In diesen Versuchen sieht man deutlich wie eine katalytische Wirkung, die durch Spuren gelösten Eisens noch nicht ausgelöst wird, durch die gleichzeitige Anwesenheit von Arsenik in stärkstem Masse auftritt.

Schade neigt bekanntlich zu der Ansicht, dass auch die therapeutische Wirkung des Eisens bei der Eisentherapie der Blutarmut als ein derartiger katalytischer Vorgang aufzufassen ist, dass es also die fehlende oder verminderte Blutkatalase bei der Aufgabe des Blutes als Sauerstoffüberträger ersetzen soll. Obige Versuche zeigen nun wie gerade in dieser Funktion das Eisen durch kleinste Mengen von Arsenik gefördert wird. Folgt man daher der obigen Hypothese Schade's, so wird man geneigt sein, die bekannten therapeutischen Erfolge gerade der Kombination Eisen + Arsen bei der Behandlung von Blutarmut auch auf diese Weise zu erklären.

Es schien mir wünschenswert, in die Zusammenstellung derjenigen anorganischen Stoffe, welche nach obigen Tabellen I—III anscheinend katalytische Wirkungen auslösen, weiteren Einblick dadurch zu gewinnen, dass ich die Grösse dieser Wirkungen quantitativ bestimmte. Nach verschiedenen Vorversuchen habe ich die Guajakreaktion in folgender Weise als quantitative kolorimetrische Methode ausgearbeitet.

Nach Eintritt der Guajakharzreaktion lässt sich bekanntlich das gesamte gebildete Guajakblau durch Chloroform ausschütteln. Je nach der hierbei im Chloroform gelösten Menge ist dasselbe mehr oder weniger intensiv blau gefärbt. Den Grad dieser Färbung kann man durch Vergleich mit einer Farbenskala bestimmen und bekommt dadurch ein Mass für das im Chloroform gelöste bzw. während einer bestimmten Zeitdauer aus bestimmten Harz- und Substanzmengen gebildete Guajakblau. Dass wirklich, durch $^1/_4$ Minute langes Ausschütteln mit Chloroform das gesamte gebildete Guajakblau herausgeholt wurde, bewiesen Vorversuche. Nach dem Ausschütteln war es niemals mehr möglich, aus der gelben, über dem gefärbten Chloroform stehenden, abpipettierten Harzsalzmischung durch weiteres Ausschütteln mit Chloroform, auch nur Spuren von Guajakblau herauszubekommen.

Es musste ferner kontrolliert werden, ob bei zwei Proben, bei denen die Reaktion mit gleichen Mengen und in gleich langer Zeit angestellt wurde, nach dem Ausschütteln das Chloroform sich auch stets dieselbe Farbstärke zeigte. Dies bewies folgender Versuch.

Je 5 Gläser wurden in der weiter unten geschilderten Weise beschickt mit:

a) $\frac{n}{1}$ - Bromnatriumlösung,

b) $\frac{n}{1}$ - Natriumkarbonatlösung,

c) $\frac{n}{100}$ - Kupfersulfatlösung.



Nach 30 Minuten langer Einwirkung wurde mit gleichen Mengen Chloroform ausgeschüttelt. Das unten abgesetzte Chloroform zeigte nach der unten angegebenen Skala bei allen Gläsern von

a) = 0,
b) = II—III,
c) = I.

Die Versuche wurden stets bei diffusem Tageslicht und bei Zimmertemperatur vorgenommen. Weiter unten folgende Versuche zeigen, dass die Schwankungen an den einzelnen Tagen in der Höhe der Zimmertemperatur oder der Stärke der Belichtung keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit oder die Stärke der Reaktion auszuüben vermochten.

Danach mussten gleichmässige miteinander vergleichbare Werte zu erzielen sein, wenn stets mit gleichen Mengen und Innehalten gleicher Zeitdauer bei Anstellen der Reaktion gearbeitet wurde.

Im einzelnen verfuhr ich folgendermassen: Je 2 ccm der zu prüfenden Normallösungen wurden mit 1 ccm frisch aus eben erst gepulvertem Harz hergestellter alkoholischer Guajaktinktur (1 : 50) in Reagenzgläsern gleichen Durchmessers zusammengegossen und nach 30 Minuten mit 5 ccm Chloroform $^1/_4$ Minute lang ausgeschüttelt. Die Farbe des am Boden abgesetzten Chloroforms wurde mit folgender Farbenskala verglichen. Dieselbe wurde hergestellt durch Verdünnung von Allin'scher Lösung so, dass die unverdünnte Lösung als dunkelster Farbenton angesetzt wurde und die helleren Töne immer durch Verdünnung des vorhergehenden mit der gleichen Menge Wasser erhalten wurden. Es war als:

Stärke VII = Allin'sche Lösung unverdünnt
„ VI = Allin'sche Lösung + H_2O aa
„ V = Lösung VI + H_2O aa
„ IV = „ V + H_2O aa
„ III = „ IV + H_2O aa
„ II = „ III + H_2O aa
„ I = „ II + H_2O aa

Die Farbstoffmenge war demnach in jeder einzelnen Nummer doppelt so gross als in der vorhergehenden. Bezeichnet man die Farbstoffmenge bzw. die Stärke der Farbe in der am schwächsten gefärbten Lösung I = 1, so ergibt sich nach der Stärke der Farbe folgendes Verhältnis. Es entspricht

Lösung I . . . . Farbstärke 1
„ II . . . . „ 2
„ III . . . . „ 4
„ IV . . . . „ 8
„ V . . . . „ 16
„ VI . . . . „ 32
„ VII . . . . „ 64

Eine derartig hergestellte Farbenskala behielt, wie durch Vergleich mit frisch hergestellten Lösungen festgestellt wurde, wochenlang ihre Farbentöne.

Zuerst wurden die Versuche in der oben angegebenen Weise, d. h. ohne Zusatz von Terpentinöl oder einem anderen Oxydationsmittel aus-



geführt. Die betreffenden Salze wurden stets, wo nicht anderes angegeben, in $\frac{n}{1}$-Lösungen angewandt. Es ergeben sich die Resultate in Spalte I der folgenden Tabelle IV.

In einer zweiten Reihe wurden die genannten Salze in ihrem Verhalten gegen Guajakharzlösung geprüft bei gleichzeitiger Anwesenheit von Terpentinöl derart, dass der oben angegebenen Mischung noch je 1 ccm Terpentinöl zugefügt wurde. Die Resultate sind in Spalte II der folgenden Tabelle IV eingetragen.

Eine dritte Versuchsreihe endlich wurde in derselben Weise, aber mit Zusatz von je 1 ccm H_2O_2 angestellt. Die Resultate finden sich in Spalte III der folgenden Tabelle IV.

Tabelle IV.

	Spalte I	Spalte II	Spalte III
LiBr	III—IV	IV	II
LiCl	II	I	0
Li_2CO_3 $(\frac{n}{4})$	III	<I	<I
NaCl	<I	II	I
NaBr	I	I	I
NaJ	VI—VII	VI—VII	wird rot
NaFl	0	0	0
Na_2CO_3	IV	I—II	<I
$HNaCO_3$	<I	Spur	I—II
$NaNO_2$	0	II	III
$NaNO_3$	0	0	0
Na_2HPO_4 $(\frac{n}{2})$	0	0	
Na_2HAsO_3	V	V	<I
Na_2HAsO_4 $(\frac{n}{2})$	0	0	0
Na_2SO_4	0	0	0
Natriumazetat	0	I	0
Natr. salicyl.	0	0	0
KCl	I	0	I
KBr	I	I	I—II
KJ	< VII	III	wird rot
K_2CO_3	V	II	<I
KNO_3	0	0	0
K_2SO_4	0	0	0
Kal. tartar.	0	0	0
NH_4Cl	II	II	I
NH_4Br	I—II	<I	I
$NH_4 . NO_3$	0	0	0
$(NH_4)_2SO_4$	I	0	0
Ammon. rhodanic.	I	II	II
$CuSO_4$	I*	II	III
$AgNO_3$	I*	I—II	I*
$MgCl_2$	I	II	I*
$MgSO_4$	0	0	0
$CaCl_2$	III	III	I—II
$ZnSO_4$	I—II	II	I
$BaCl_2$	0	I—II	0
$HgCl_2$	I—II	0*	0*
$Hg(NO_3)_2$	0*	0*	0*
Fe_2Cl_6	0*	0*	0*
$FeSO_4$	0*	III	0*

*) Sofort sehr intensive Färbung, die rasch verschwindet.

Man sieht, die 3 Spalten dieser Tabelle zeigen eine gute Uebereinstimmung. Die Zugabe eines Sauerstoffspenders wie Terpentinöl oder Wasserstoffsuperoxyd wirkt nur in einigen Fällen (Natriumnitrit, Quecksilberchlorid) deutlich fördernd auf den Eintritt der Reaktion. Andererseits scheint manchmal dieser Zusatz oxydierender Reagentien hemmend einzuwirken, so bei den Karbonaten. Im allgemeinen machte es den Eindruck, als ob die Reaktion bei Gegenwart eines Sauerstoffspenders rascher einträte, was bei der obigen Versuchsanordnung (Einwirkungsdauer 30 Minuten) nicht im Endresultat zum Ausdruck kommt.

Um noch einen weiteren Einblick in die Grösse dieser „katalytischen" Fähigkeiten dieser Salze zu gewinnen, werden alle diejenigen Salze, deren Normallösungen oben stark positiven Ausschlag gegeben hatten, in stärkerer Verdünnung, und zwar in $\frac{n}{10}$, z. T. auch in $\frac{n}{100}$ - Lösung geprüft. Dabei wurden auch die Wirkungsstärken der Salze, welche in $\frac{n}{1}$ - Lösung eine so rasch verlaufende Reaktion auslösten, dass sie nach Ablauf der 30 Minuten bereits ganz oder fast ganz verklungen war, zahlenmässig durch Entstehen vergleichbarer Farben festgestellt. Die Resultate dieser beiden Versuchsreihen sind in der folgenden Tabelle V festgelegt. Es wurden die Versuche ohne Zusatz von Terpentinöl oder Wasserstoffsuperoxyd angestellt. In Spalte I sind eingetragen die Resultate mit $\frac{n}{10}$ - Lösungen, in Spalte II mit $\frac{n}{100}$ - Lösungen.

Tabelle V.

	Spalte I	Spalte II		Spalte I	Spalte II
LiBr	0	—	NH_4Cl	0	—
LiCl	0	—	NH_4Br	0	—
Li_2CO_3	II	—	$(NH_4)_2SO_4$	0	—
NaCl	0	—	Ammon. rhodanic.	0	—
NaBr	0	—	$CuSO_4$	III—IV	IV
NaJ	II—III	—	$AgNO_3$	V	—
Na_2CO_3	I	—	$MgCl_2$	0	—
$HNaCO_3$	0	—	$CaCl_2$	$<$ I	—
$NaNO_2$	0	—	$ZnSO_4$	III	—
Na_2HAsO_3	$<$ I	—	$BaCl_2$	0	—
Natr. acetic.	0	—	$HgCl_2$	I	—
KCl	0	—	$Hg(NO_3)_2$	0*	0
KBr	0	—	Fe_2Cl_6	0*	0*
KJ	III	—	$FeSO_4$	$<$ I	II
KCO_3	II	—			

Versucht man auf Grund dieser Tabellen festzustellen, welchen anorganischen Substanzen die oxydativen Wirkungen auf das Guajakharz zukommen, so scheint hervorzugehen, dass es sich um Ionenwirkungen handelt. OH-Ionen und H-Ionen sind wirkungslos wie analog angestellte Versuche mit verdünnten Säuren und Laugen ergeben haben. Auch den Alkali-Ionen kann man keinen derartigen, die Reaktion befördernden Einfluss zuschreiben. Hingegen erweisen sich sämtliche Schwermetallionen als stark wirksam. Dabei wird es sich wahrschein-

lich um einen katalytischen Einfluss handeln, wie ihn auch das Licht und manche organische Substanzen auszuüben imstande sind. Es geht ja die Reaktion auch bei Anwesenheit von Wasser und Licht ohne Zutreten eines anderen Körpers vor sich. Sie wird aber durch die Metallionen enorm beschleunigt, also katalytisch beeinflusst.

Wie oben schon hervorgehoben, scheint eine ähnliche katalytische (?) Wirkung in geringerem Grade auch den Karbonationen (nicht der Hydrokarbonationen!) und der Halogenionen zuzukommen. — Allgemeine Schlüsse über das Wesen dieses Vorgangs möchte ich jedoch aus diesen Feststellungen nicht ziehen.

Die Zeit, in welcher die Reaktion abläuft, wird bei dieser Katalyse verkürzt, und da, wie oben schon gesagt, der Oxydationsprozess weitergeht zur Bildung missfarbener bzw. ungefärbter Produkte aus dem Guajakblau, so muss die Reaktion der Guajakblaubildung unter bestimmten gegebenen Verhältnissen zu einer bestimmten Zeit ihre Höhe erreichen, d. h. die Reaktion muss allmählich eintreten und allmählich wieder abklingen. Die Verlaufskurven sind in einigen Versuchsreihen festgestellt und deren Resultate im folgenden wiedergegeben.

Die Versuche wurden genau wie oben beschrieben ausgeführt, ohne Zusatz eines Sauerstoffspenders, nur dass verschieden lange Zeit nach dem Ansetzen die Ausschüttelung mit Chloroform vorgenommen wurde. Es wurden $\frac{n}{10}$ und $\frac{n}{100}$ - Lösungen verschiedener Metallsalze dazu verwandt.

Tabelle VI.

Nach	$\frac{n}{10}$ $AgNO_3$	$\frac{n}{10}$ $CuSO_4$	$\frac{n}{100}$ $CuSO_4$	$\frac{n}{100}$ $FeSO_4$
Sofort	0	0	0	I
1 Minute	0	III	II	VI
2 Minuten	0	IV	III	IV
5 „	I	V	IV	III
10 „	$>$I	V	III—IV	II—III
15 „	II	IV	III	II—III
30 „	IV	III—IV	$<$III	$<$II
45 „	III	$<$II	I—II	I
60 „	II	I	I—II	$<$I
75 „	II	I	I	$<$I
90 „	I—II	$<$I	$<$I	$<$I

Die katalytische Fähigkeit ist also beim Eisen am grössten, beim Silber am kleinsten. Die Reaktion erreicht beim Eisen schon nach zwei Minuten bei Einwirkung einer $\frac{n}{100}$ - Lösung ihren Höhepunkt und klingt nach 5 Minuten bereits ab. Bei der $\frac{n}{10}$ - Silberlösung beginnt die Reaktion erst nach 5 Minuten und erreicht nach 30 Minuten ihre Höhe. Das Kupfer steht in der Mitte, die Höhe der Reaktion wird in 15 Minuten erreicht, unter dem Einfluss der $\frac{n}{10}$ - Lösung stärker als bei der $\frac{n}{100}$ - Lösung.

Alle diese Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt. Die Temperatur ist aber von Einfluss auf die Geschwindigkeit des Verlaufes. Auch dieser Einfluss wurde bei einigen Salzlösungen nach der obigen Methode gemessen. Die Salzlösung mit der Guajaktinktur wurde 15 Minuten lang bei der betreffenden Temperatur gehalten, alsdann das Chloroform zugesetzt und ausgeschüttelt. Ausser der hierbei festgestellten Zahl der Vergleichsskala wurde stets schon vorher beim Beginn das Verhalten der Mischung festgestellt.

Tabelle VII.

Temperatur	$\frac{n}{1}$ Na_2CO_3		$\frac{n}{10}$ KJ		$\frac{n}{100}$ $FeSO_4$		$\frac{n}{100}$ $CuSO_4$	
	sofort	nach 15 Min.	sofort	nach 15 Min.	sofort	nach 15 Min.	sofort	nach 15 Min.
0°	blau	V	0	I	blau	VII	blau	II
14°	"	V	0	II	blau +++	VI	blau +	V
21°	gelbbraun	V—VI	wenig blau	V	" +++	III	" +	VI
25°	"	V—VI	etwas blau	V	" +++	II	" +	VI—VII
40°	"	VI	" "	III—IV	" +++	<I	" +	II
72°	gelb	VI	" "	II	" +++	0	" +++	I
100°	gelb	VI	blau +++ sofort verschwindend	0	sofort verschwindend blau +++ sofort gelb	0	" +++	0

Man sieht wie höhere Temperatur fördernd auf den Verlauf der Reaktion wirkt. Niedere Temperaturen wirken dagegen verzögernd, so dass z. B. bei der $\frac{n}{100}$-$FeSO_4$-Lösung bei 0° erst nach 15 Minuten die Höhe der Reaktion erreicht wurde, die nach Tabelle VI bei Zimmertemperatur bereits nach 1 Minute bestand.

Mit Hilfe dieser quantitativen Methode lassen sich auch die Summationswirkungen bestimmen, welche bei gleichzeitiger Einwirkung mehrerer derartig katalytisch wirkender Ionen zustande kommen.

Wie übereinstimmend aus allen diesen quantitativen Versuchsreihen hervorgeht, ist von den Metallionen die katalytische Wirkung am stärksten beim Eisen. Nach Schade soll die für die Sauerstoffaktivierung so wichtige katalytische Wirkung des Blutes durch dessen Eisengehalt bedingt sein. Hundeblut enthält 0,71 pM. FeO. Eine $\frac{n}{100}$ - $FeSO_4$ - Lösung enthält 0,36 pM. FeO, also halb so viel. Es wurden nun vergleichsweise nach obiger Methode bei 37° C quantitative Versuche mit Hundeblutlösung und Eisensulfatlösung in folgenden Verdünnungen angestellt. Es wurden jedesmal 2 ccm Blut bzw. Eisenlösung benutzt, aber — im Gegensatz zu den obigen Versuchen — bereits nach 1 Minute langer Einwirkung mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die Versuche wurden mit und ohne Zusatz von Terpentinöl ausgeführt.

Tabelle VIII.

Verdünnung	Ohne Terpentinöl	Mit Terpentinöl
a) Hundeblutlösung.		
1 : 10 = 0,0071 pCt. FeO	0	IV
1 : 100	0	VI
1 : 1000	0	VI
1 : 10000	0	< I
1 : 100000	0	0
b) $FeSO_4$-Lösung.		
$\frac{n}{100}$ = 0,036 pCt. FeO	V	II
$\frac{n}{1000}$ = 0,0036 pCt. FeO	IV	VI
$\frac{n}{10\,000}$	0	0

Es ergibt sich also, dass die katalytische Kraft der Blutlösung bei weitem stärker ist, wenn gleichzeitig ein Sauerstoffspender vorhanden ist. Die Wirkung der Blutkatalase ist also weder qualitativ noch quantitativ identisch mit dem Eisengehalt des Blutes. Die bedeutende katalytische Wirkung, welche Eisenlösung mit nur halb so grossem Eisengehalt wie eine 10proz. Blutlösung auch ohne Zusatz eines Sauerstoffspenders auf Guajaktinktur ausübt, beweist, dass das Wesen dieser beiden Vorgänge beim Blut und einer anorganischen Eisenverbindung gänzlich verschieden ist.

Zum Schluss sei noch darauf aufmerksam gemacht, dass auch Chloroform „katalytisch" auf Guajaktinktur wirkt. Dies ist zu berücksichtigen bei Anstellung quantitativer Versuche nach obiger Methode. Diese Wirkung geht aber nur im Licht vor sich und ist bei verschiedenen Chloroformarten verschieden stark.

Versetzt man z. B. Chloroform mit Harzmilch und setzt dieses Gemisch direktem Sonnenlicht aus, so bläut es sich rasch. Harzmilch bläut sich aber ohne Chloroformzusatz bei einige Minuten dauernder Besonnung noch nicht. Schüttelt man eine derartig belichtete Harzmilch mit Chloroform aus, so bleibt dieses farblos, bläut sich aber sofort, sowie man dasselbe dem Sonnenlicht aussetzt.

Der Grad der Blaufärbung, der hierbei erzielt wird, ist, wie schon gesagt, abhängig von der Art des Chloroforms.

Die besonders rein geltenden Marken zeigen auch am wenigsten „katalytische" Wirkung, die wohl im wesentlichen durch Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukte ausgelöst wird. Besonders stark wirkt Chloroform aus einer angefangenen schlecht verschlossenen Flasche.

Bei der oben angegebenen quantitativen Versuchsanordnung ist ja die Einwirkung des Chloroforms auf das Guajakharz eine nur sehr kurz dauernde, wenn man das Chloroform erst unmittelbar vor dem Ausschütteln zusetzt und den Grad der Blaufärbung sofort nach dem Aus-

schütteln bestimmt. Es wird sich aber doch empfehlen, derartige Versuche nur in diffusem Lichte auszuführen und für Vergleichsreihen stets dasselbe Chloroform aus derselben gut verschlossen gehaltenen Flasche zu verwenden.

Literaturverzeichnis.

1. Schönbein, Poggendorf's Annalen 1845—1848.
2. Schaer, Arch. d. Pharm. 1898. Bd. 236.
3. Doebner, Arch. d. Pharm. 1896 u. 1897. Bd. 234.
4. Schade, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Kiel 1907.
5. Lippmann bei Ostwald, Elektrochemie. 1896.
6. Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1910.

XVIII.

Beiträge zur therapeutischen Jodwirkung.

Von

H. Boruttau (Berlin).

(Mit 2 Kurven im Text.)

1. Ausscheidung und Speicherung des Jods bei längerdauernder Einverleibung kleiner Dosen.

Die bisher angestellten Versuche über Ausscheidung einverleibten Jods und Aufspeicherung beziehentlich Verteilung des Jods in den Organen sind mit verhältnismässig hoher Dosierung vorgenommen worden derart, dass, auf das Körpergewicht berechnet, sie einer Anzahl von Grammen täglich beim Menschen entsprechen würden. Bei manchen therapeutischen Anwendungen hat man nun in neuerer Zeit vielfach von kleinen und kleinsten Joddosen gute Wirkungen gesehen; anderseits ist nach dem Vorgange von Krehl von vielen Seiten auf die Gefahr aufmerksam gemacht worden, welche in der „Erzeugung von künstlicher Schilddrüsenüberfunktion“ durch die Jodtherapie bei Individuen gegeben ist, deren Schilddrüsen zu solcher Ueberfunktion neigt. Ja, es ist darauf hingewiesen worden, dass hier selbst kleine Joddosen schon unangenehme Zufälle hervorrufen können. Tierversuche über das Verhalten kleiner Joddosen im Organismus schienen mir nun aber auch Aussicht zu bieten, einige streitige Punkte hinsichtlich der Jodspeicherung und Jodverteilung aufzuklären; auch ist der Mechanismus von Heilwirkungen, die dem Jod gerade bei niedriger Dosierung zugeschrieben werden, eben nur durch Versuche mit entsprechender Dosierung zu erforschen, nachdem ganz verschiedene Wirkung eines und desselben Agens in verschiedenen Mengen zu den Grunderfahrungen der Pharmakologie gehört.

Es kann zur Zeit bei Zuführung grösserer Joddosen in den verschiedenen therapeutisch benutzten Bindungsweisen hinsichtlich der Ausscheidung folgendes als feststehend gelten[1]): Sie erfolgt im Harn wesentlich in Gestalt der Jodalkalien; organisch gebundenes Jod im Harn kann sekundär gebunden sein. Sie setzt bei Zuführung von Jodalkali unmittelbar nach ihr mit grösster Intensität ein, ist in der Hauptsache schon in den ersten Stunden, binnen 48 Stunden vollständig, d. h. soweit überhaupt resorbiert wurde, beendet. Bei Zuführung von Jodeiweisspräparaten, und zwar sowohl solchen mit „fest“ als auch solchen mit

1) Siehe meine Zusammenfassung in der Deutschen med. Wochenschr. 1911. Nr. 43.



ganz oder teilweise „locker“ gebundenem Jod[1]) gilt für die Art und Dauer der Ausscheidung dasselbe, wie für die Jodalkalien, während ihr Verlauf, entsprechend der durch die notwendige Verdauung und mit ihr schritthaltende Jodabspaltung verzögerten Resorption, gleichmässiger ist als bei jenen. Auch das Jod der Jodfettpräparate wird als Jodalkali ausgeschieden; indessen ist die Vollständigkeit und Dauer dieser Ausscheidung sehr verschieden je nach der Art des Präparates. Diese beeinflusst nämlich einmal die Vollständigkeit der Resorption, derart, dass bis zur Hälfte des einverleibten Jods unresorbiert bleiben und im Kot erscheinen kann: anderseits wird das Jod mancher Jodfettpräparate im Fettgewebe und in Organlipoiden aufgespeichert („Lipotropie“) und aus diesen Niederlagen nur sehr langsam und allmählich abgeschieden. Da diese Speicherung und die daraus erschlossenen therapeutischen Vorzüge gewisser als „lipotrop und neurotrop“ bezeichneter organischer Jodverbindungen[2]) durchweg auch in Tierversuchen mit verhältnismässig grossen Gaben gefunden wurde, so war eine Untersuchung der Ausscheidung wie auch der Organspeicherung des Jods bei länger fortgesetzter Darreichung kleiner Dosen auch hinsichtlich des verschiedenen Verhaltens verschiedenartiger Präparate erwünscht.

Es wurde daher einer Reihe von Kaninchen stets mehrere Wochen lang täglich oder einen Tag um den anderen eine Dosis der drei Körper: Jodkali, Jodglidine als Repräsentant eines Jodeiweisspräparates mit teils fest, teils locker gebundenem Jod, und Jodostarin als Repräsentant eines gut resorbierbaren Jodfettpräparats mit nicht übermässiger Tendenz zur Retention im Körper verabreicht, welche 5, 10 oder höchstens 20 mg Jod enthielt, so dass die höchste Zufuhr in 60 Tagen nur 0,6 g Jod darstellte, was bei einem mittleren Gewicht der Tiere von 2 kg 21 g Jod für einen erwachsenen Menschen (von 70 kg) binnen zwei Monaten entsprechen würde, eine Gabe, die den etwa bei Arteriosklerose gebräuchlichen kleineren Dosierungen gleicht. Der Harn wie auch die Fäzes wurden teils in Zweitageportionen analysiert, teils auch aus gleich ersichtlichen Gründen grössere Mengen gesammelt und deren mittlerer Jodgehalt gewonnen. Ausnahmslos zeigte sich, dass im Laufe der Versuchszeit der grösste Teil des eingeführten Jods im Harn wiedererschien, in den Fäzes nur sehr wenig. Die für grössere Dosen im Tierversuch konstatierte und klinisch bewährte gute Resorption zeigte sich für alle drei Präparate also auch bei lange fortgesetzten kleinen Dosen. In den Versuchen mit zweitägiger Harnanalyse zeigten sich bei manchen Tieren, unabhängig von der Art des gereichten Präparates, Schwankungen der Ausscheidung, derart, dass manchmal nur wenige der in 48 Stunden gereichten Milligramme Jod in der betreffenden Harnportion sich wieder fanden und dafür in der darauffolgenden 48stündigen Periode um so mehr. Bei diesen Tieren zeigte es sich nun auch, dass zur Zeit der Einführung der letzten Dosis noch ein gewisser Teil des Gesamtjods weder in Harn noch in Fäzes erschienen war und

1) Siehe meine Arbeit. Diese Zeitschr. 1908. Bd. 8; auch v. Fürth u. Friedmann. Arch. f. exp. Path; Festbd. f. Schmiedeberg. 1908. S. 214.

2) O. Loeb, Ebenda. 1907. Bd. 56. S. 310.



erst in den darauffolgenden 3 bis 4 Tagen ausgeschieden wurde: so waren in einem Falle von JK-Darreichung in kleinster Menge von im ganzen 70 mg zur Zeit der letzten Gabe 52,9 mg ausgeschieden, in einem Falle von Jodostarindarreichung von im ganzen 280 mg waren 239,5 mg ausgeschieden usw. Nun zeigte sich, wie gleich berichtet werden wird, dass zu dieser Zeit die Organe nur sehr wenig Jod gespeichert enthalten: dies weist darauf hin, dass bei diesen Tieren Jod in dem, beim Kaninchen stets mehr oder weniger gefüllten, Magen auf Vorrat zurückbleibt, allmählich in den Darm weiterrückt und deshalb unregelmässig und verspätet resorbiert wird. In der Tat wurde mehrfach im Mageninhalt ein gewisser Teil des gereichten Jods wiedergefunden, wenn das Tier während der Versuchsdauer getötet wurde. Bei je einem Versuch bei Hund (JK) und Katze (Jodglidine), deren Magen sich ja schnell entleert, fand sich, dass zur Zeit der letzten kleinen Dosis nahezu alles bis dahin gegebene Jod auch schon ausgeschieden war.

Besonderes Interesse war der Untersuchung der Jodspeicherung und Jodverteilung in den Organen bei solcher längeren Darreichung kleinster Dosen zuzuwenden: für die Auffindung beziehungsweise Bestimmung der hier zu erwartenden minimalen Mengen war ausschliesslich die kolorimetrische Methode zu verwenden, die in derselben Weise, wie es durch Czapski in meinem Laboratorium für die Untersuchung der Jodbindung in den Keimdrüsen geschehen ist[1]), nach den Angaben von Anten[2]) unter sorgfältigster Berücksichtigung der Fehlerquellen vorgenommen wurde. Unter diese gehört die Trübung des Schwefelkohlenstoffs, die manchmal die Beurteilung gerade merklicher Spuren von Färbung erschweren kann; sie verschwindet gewöhnlich nach einigen Stunden von selbst. Sowohl die Trocknung der Organ- oder Gewebestücke usw., der eine genaue Wägung der Trockensubstanz folgte, als auch die Veraschung mit einem Ueberschuss von allerreinstem Aetzalkali und analysenreinem Kaliumnitrat wurde mit peinlichster Sorgfalt zur Vermeidung aller Verluste von Jod in Dampfform ausgeführt.

Die in der untenstehenden Tabelle zusammengestellten Ergebnisse lassen erkennen, dass bei allen drei Präparaten, wenn sie lange Zeit hindurch in kleinen Dosen verabreicht werden, es zu einer eigentlichen Aufspeicherung von Jod kaum kommen kann. Auffällig hoch ist nur der Jodgehalt der Schilddrüse, der eben eine wahrhaft elektive Wirkung auch winzigen im Körper kreisenden Jodmengen gegenüber zukommt, die zu ihrer Funktion, der Erzeugung jodhaltiger Produkte innerer Absonderung notwendig gehört: so ist denn bei an sich vorhandener krankhafter Steigerung dieser Funktion die verschlimmernde Wirkung auch schon kleiner Dosen medikamentösen Jods nicht verwunderlich. Gering sind vergleichsweise die im Blute gefundenen Jodmengen, und beim Jodostarin ebenso wenig, wie bei den beiden anderen Darreichungsformen war Jod in den Lipoiden des Bluts zu finden, aber auch in den Fetten bzw. Lipoiden weder des Fett- noch des Nervengewebes (Gehirn) noch anderer Organe.

1) L. Adler und L. Czapski. Biochem. Zeitschr. 1914. Bd. 65. S. 117.
2) Arch. f. exp. Path. 1903. Bd. 48. S. 331.



1. Kaninchen 1 (2,5 kg schwer) erhielt 3 Monate lang täglich 10 mg Jod in Form von Jodkali. Am Tage nach der letzten Dosis durch Verbluten getötet. Blut mit zur Durchspülung benutzter Kochsalzlösung gemischt, hier als Gesamtblut bezeichnet.

	Verwendetes Gewicht (feucht)	Darin Jod	Jod in 1 g Organ
Gesamtblut	208 g	0,2 mg	0,001 mg
davon im Aetherextrakt	—	—	0
im Alkoholextrakt	—	—	Spur
Differenz	—	—	nahezu 0,001 mg
Lungen	—	0	—
Gehirn	—	0	—
Leber	—	winzige Spur	—
Fettgewebe	—	0	—
Nebennieren	—	0	—
Schilddrüsen	0,19 g	0,1 mg	0,5 mg
Lymphdrüsen	1,75 g	deutliche Spur	—
Milz	0,67 g	deutliche Spur	—
Nieren	16,95 g	0,1 mg	0,005 mg

2. Kaninchen 2 (2,5 kg schwer) erhielt 2 Monate lang täglich 10 mg Jod in Form von Jodglidine. Am Tage nach der letzten Dosis getötet und durchspült wie oben.

	Verwendetes Gewicht (feucht)	Darin Jod	Jod in 1 g Organ
Gesamtblut	170 g	0,2 mg	0,0012 mg
davon im Aetherextrakt	—	—	0
im Alkoholextrakt	—	—	Spur
Differenz	—	—	nahezu 0,0012 mg
Lungen	—	winzige Spur	—
Gehirn	—	0	—
Leber	—	0	—
Fettgewebe	—	0	—
Nebennieren	—	0	—
Schilddrüsen	0,35 g	0,1 mg	0,3 mg
Lymphdrüsen	1,65 g	0,005 mg	0,003 mg
Milz	0,98 g	deutliche Spur	—
Nieren	20,02 g	0,1 mg	0,005 mg

3. Kaninchen 3 (2,5 kg schwer) erhielt 2 Monate lang täglich 10 mg Jod in Form von Jodostarin. Am Tage nach der letzten Dosis getötet und durchspült wie oben.

	Verwendetes Gewicht (feucht)	Darin Jod	Jod in 1 g Organ
Gesamtblut	120 g	0,6 mg	0,005 mg
davon im Aetherextrakt	—	—	0
im Alkoholextrakt	—	—	0,0033 mg
Differenz	—	—	0,0017 mg
Lungen	—	0	—
Gehirn	6,8 g	0,1 mg	0,015 mg
davon im Aetherextrakt	—	—	Spur
Leber	—	0	—
Fettgewebe	12,18 g	Spur	—
davon im Aetherextrakt	—	0	—
Nebennieren	—	0	—
Schilddrüsen	1,23 g	0,3 mg	0,22 mg
Lymphdrüsen	3,6 g	0,05 mg	0,012 mg
Milz	1,13 g	deutliche Spur	—
Nieren	18,71 g	0,2 mg	0,01 mg



Während also das Aetherextrakt des Blutes immer jodfrei war, enthielten die Rückstände der alkoholischen Extrakte nach der Erschöpfung mit Aether Spuren Jod beim Jodkali- und Jodglidinetier, einen beträchtlichen Anteil des gesamten Jodgehaltes des Blutes beim Jodostarintier. Es sind das offenbar Reste des als Alkalisalz beziehentlich als Jod-Anion im Blute kreisenden Jods, die zur Zeit der Tötung, die immer 24 Stunden nach der letzten Jodgabe erfolgte, noch nicht ausgeschieden waren. Da das „alkohollösliche Jod" jedenfalls stets viel weniger war, als das im Blute nachweisbare „Gesamtjod", so muss angenommen werden, dass ein guter Teil des letzteren, wenn auch absolut genommen, eine sehr kleine Menge, im Blute nach länger dauernder Verabreichung kleiner Joddosen sich in organischer Bindung befindet, die, weil lipoide Substanzen ausgeschlossen wurden, wahrscheinlich eiweissartiger Natur ist. Es wäre dies um so bemerkenswerter als Adler und Czapski[1]) keinerlei Anhalt für eine solche Bindung nach Verabreichung einmaliger grosser Joddosen finden konnten.

Von den Organen fanden sich einigermaassen ansehnlichere Jodmengen, — freilich auch nur Bruchmilligramme — regelmässig in den Nieren, bei der Bedeutung dieses Organs als Werkzeug der Ausscheidung des Jod-Anions im Harn ein ganz natürlicher Befund.

Quantitativ trotz der Empfindlichkeit des kolorimetrischen Verfahrens nicht mehr schätzbare, aber doch in allen drei Fällen sichere Spuren Jod fanden sich in der Milz, ebensolche, ja beim Jodostarintier schätzbare Mengen in den Lymphdrüsen, die hier nicht in den alkoholischen noch ätherischen Auszug übergingen. Ich sehe hierin eine Bestätigung meiner früheren Angaben, wonach das Lymphsystem an sich eine besondere Fähigkeit besitzt, Jod zurückzuhalten, ein Verhalten, das freilich in gesteigertem Maasse vorliegt, wenn die Lymphdrüsen krankhaft verändert[2]) sind. Gerade diese krankhaften Veränderungen hängen ja aber so innig mit der Funktion, speziell der Lymphdrüsen als Bildungsstätte der Leukozyten und als „Filter" für Infektionsträger zusammen, dass es schwer wird, sich ein besonderes Elektionsvermögen erkrankter Gewebe für Jod dort vorzustellen, wo in normalem Zustande keinerlei jodaufnehmende bez. speichernde Zellen vorhanden sind oder wenigstens bei der Erkrankung hinkommen[3]): die Fähigkeit der Leukozyten, sich mit molekularem Jod elektiv zu färben, ist so allgemein bekannt, dass darüber kein Wort zu verlieren nötig ist: wieweit nnd wie in Lymphe, Blut und Organen in Ionenform hineingelangtes Jod zur Bindung an das Eiweiss der Leukozyten gelangen kann, bleibt natürlich eine Frage für sich.

1) L. Adler und L. Czapski, Biochem. Zeitschr. 1914. Bd. 65. S. 117.

2) Tuberkulös, Loeb und Michaud, Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 3. S. 367; syphilitisch, O. Loeb, Arch. f. exp. Path. 1912. Bd. 69. S. 108.

3) O. Loeb's Einwände werden m. E. durch seine eigenen Zahlen widerlegt. Uebrigens glaube ich der weiteren Erforschung dieser Fragen besser zu dienen, wenn ich meinerseits die vielleicht zu temperamentvoll von ihm eröffnete Polemik nach dem zu frühen Tode des vortrefflichen Forschers nicht fortsetze.



Zusammenfassend glaube ich aus den berichteten Versuchen schliessen zu dürfen, dass bei lange fortgesetzter Einverleibung kleiner Mengen Jod, sei es als Jodalkali, Jodeiweiss oder Jodfett gleichlaufend die überwiegende Menge des Jods prompt ausgeschieden wird: organischer Träger von Jod in beschränktem Maasse ist nur der Lymphapparat bzw. die weissen Blutkörper; die Schilddrüse bewährt ihre elektive Jodaufnahme auch gegenüber kleinen Mengen. Eigentliche Speicherung, insbesondere in Gewebslipoiden findet bei solcher Darreichung nicht statt.

2. Hämodynamische Jodwirkung und Arteriosklerose.

Vielumstritten, selbst hinsichtlich ihrer Berechtigung[1]), sicher aber hinsichtlich des Mechanismus, durch den sie zustande kommen soll, ist die Therapie der Arteriosklerose mit Jodpräparaten. Indem man sich an ein relativ spätes Symptom des „atherosklerotischen“ Krankheitsvorgangs, nämlich den andauernd erhöhten arteriellen Blutdruck hielt, glaubte man nach einer rein hämodynamischen Wirkungsweise der Jodpräparate suchen zu müssen und wollte sie in einer Herabsetzung der Viskosität des Bluts und damit eines wesentlichen Faktors gefunden haben, der zum Widerstand der Blutbewegung in den Kapillaren beiträgt. Es kann aber wohl als entschieden gelten, dass die Jodpräparate die innere Reibung des Blutes nicht verändern; ich will auf die Literatur des Gegenstandes nicht eingehen und nur bemerken, dass ich in zahlreichen Versuchen, die ich selbst schon vor längerer Zeit am Tier angestellt habe, ohne sie zu veröffentlichen, durch keines der therapeutisch verwendeten Jodpräparate eine konstante Aenderung der Blutviskosität in dem einen oder anderen Sinne habe zustande kommen sehen.

Einiges Aufsehen hat ferner eine Veröffentlichung von A. Lehndorff[2]) aus der Klinik von v. Jaksch in Prag erregt: im Gegensatz zu allen früheren Angaben, insbesondere derjenigen von Boehm[3]), der auf intravenöse Injektion von Jodpräparaten beim Hund niemals eine Aenderung des Blutdrucks gesehen hatte, fand Lehndorff an kuraresierten Katzen auf intravenöse Injektion einiger Kubikzentimeter isotonischer Lösungen reinen Jodnatriums eine nicht unbeträchtliche Blutdrucksteigerung, die viele Minuten lang anhielt und deren Entstehung er auf Erhöhung des Schlagvolumens der Herzkammern zurückführt, die er durch plethysmographische Registrierung am Herzen selbst in deutlichen Kurven nachweisen konnte. Auf diese verbesserte Herzthätigkeit will Lehndorff nun auch die therapeutischen Erfolge des Jods bei Arteriosklerose zurückzuführen, sei es durch eine bessere Ueberwindung des durch die Gefässrigidität erhöhten Strömungswiderstandes, sei es durch eine bessere Durchblutung der Gewebe, die auch die „resorptionsbegünstigende Wirkung“ des Jods überhaupt stützen würde.

1) Siehe die widersprechenden Ergebnisse der Rundfrage von Schwalbe in der Deutschen med. Wochenschr. 1914. S. 749 u. 801.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 76. S. 224.

3) Ebenda. 1876. Bd. 5. S. 149.



Die Referenten dieser Arbeit haben allerdings, soweit sie sich kritisch äusserten, daran Anstoss genommen, dass gerade eine experimentelle Erhöhung des Blutdrucks als Grundlage der Jodtherapie der Arteriosklerose herangezogen werde. Mir erschien es vor allem wichtig, die Ergebnisse von Lehndorff selbst nachzuprüfen, seine Versuche auf andere Versuchbedingungen, Tierarten und Jodpräparate auszudehnen. Da mir Katzen zur Zeit wenig zu gebote standen, machte ich besonders an Kaninchen und Hunden intravenöse Injektionen von n/10 Jodnatriumlösung, unter Verzeichnung des arteriellen Blutdrucks teils mit dem Hg-, teils mit einem elastischen Manometer, und teils mit, teils ohne Anwendung von Kurare und künstlicher Atmung. In einem Versuch an einer Katze wurde Chloralnarkose bis zum Absinken des Blutdrucks auf die Hälfte angewendet. Als Ergebnis kann ich nur berichten, dass Blutdrucksteigerung auf NaJ-Injektion (im Vergleich zu derjenigen von isotonischer NaCl-Lösung, die nie unterlassen wurde) zwar öfter, aber durchaus nicht regelmässig zu beobachten ist. Das auffälligste Kurvenbild erhielt ich zwar bei einem kuraresierten Tier; doch ist Kurare nicht etwa Bedingung für das Sichtbarwerden der Erscheinung. Vielleicht aber hängt mit der Anwendung dieses Mittels der allmähliche Eintritt und die lange Dauer der hämodynamischen Jodwirkung zusammen, die Lehndorff angibt. Ich sah ähnliches bei meiner choralisierten Katze, sonst aber die Drucksteigerung immer sehr prompt auftreten und sehr bald wieder zurückgehen (siehe Abb. 1 und 2). Dass ihr eine Erhöhung des Schlagvolums zugrunde liegt, will ich gern zugeben, obwohl ich aus äusseren Gründen keine plethysmographischen Versuche gemacht habe; ich beabsichtige solche gelegentlich am Froschherzen zu machen. Die Registrierung der Bewegung des suspendierten Herzens dieses Tieres ergab mir bei Infusion von JNa in die Bauchvene keinerlei Veränderung. Bei Verwendung des elastischen Manometers am Kaninchen sah ich einigemal vorübergehend Zunahme des systolischen Druckes bei gleichbleibender Höhe des diastolischen und gleichbleibender Dauer der Systole, was ja mit einer Vergrösserung des Schlagvolumens gleichbedeutend ist.

Ich kann also im ganzen, wenn auch nicht mit gleicher Auffälligkeit und Regelmässigkeit, die Angaben Lehndorff's bestätigen, die das in isotonischer Lösung des Natriumsalzes in die Blutbahn eingeführte, hier also offenbar in Ionenform wirksame Jod betreffen. Einige weitere Versuche stellte ich mit dem molekularen oder „freien“, in isotonischer JNa-Lösung gelösten Jod an; dass es anders wirkt als das Jodion, ist vielfach erwiesen[1]): Boehm (a. a. O.) fand es 20 bis 30 mal so giftig (bezogen auf die tödliche Dosis) wie das Jod des Jodnatriums; ganz neuerdings hat L. Adler[2]) gezeigt, dass beim Tier durch in Form von Lugol'scher Lösung oder (locker gebundenem) „Jodpepton“ subkutan beigebrachtes Jod die Keimdrüsen geschädigt und Sterilität hervorgerufen werden kann,

1) Auf die Vorstellung, dass im Organismus aus Jodalkalien „Jod als solches frei werde“ und bestimmte Wirkungen ausübe, gehe ich an dieser Stelle absichtlich nicht ein.

2) Arch. f. exp. Path. 1914. Bd. 75. S. 263.

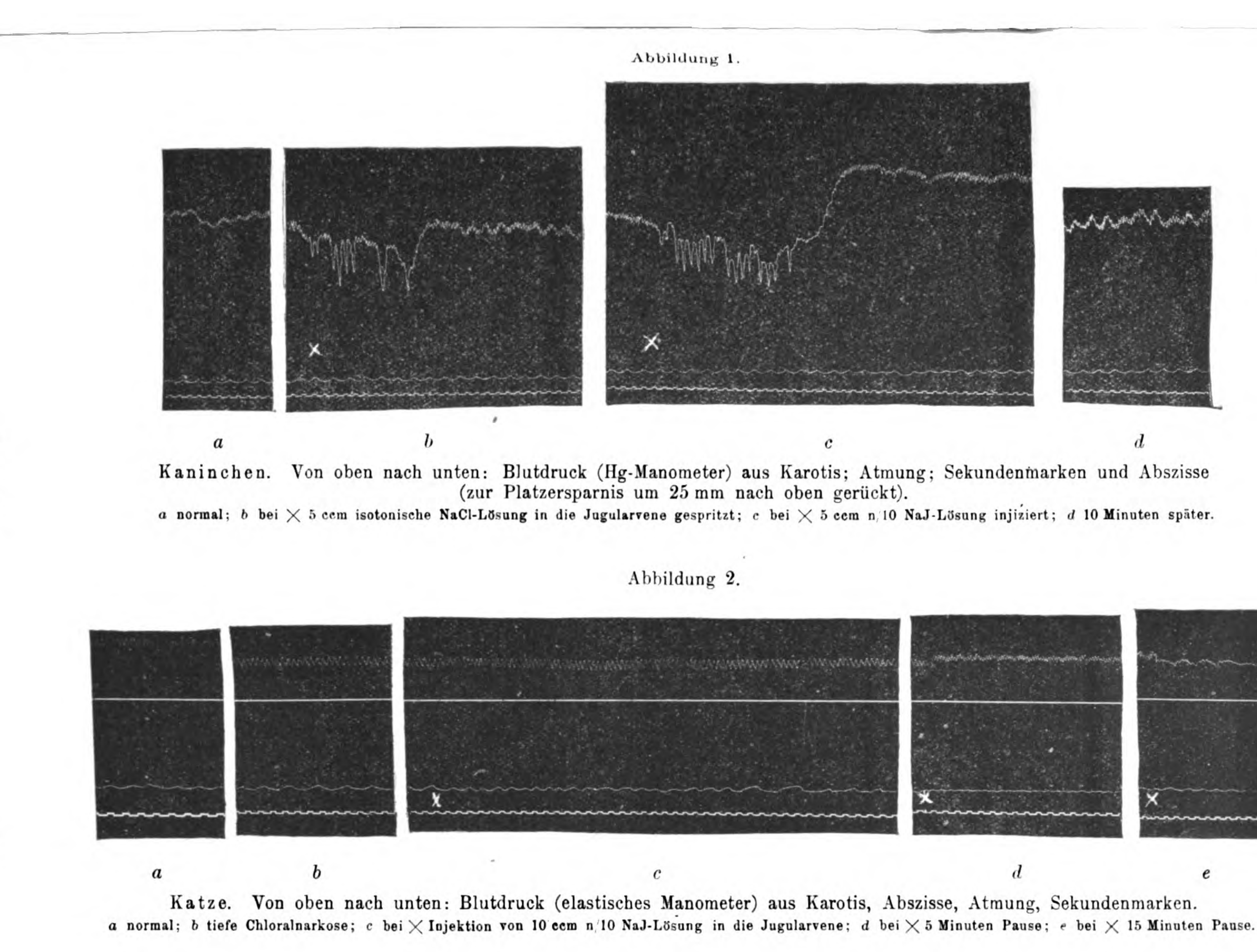


Abbildung 1.

Kaninchen. Von oben nach unten: Blutdruck (Hg-Manometer) aus Karotis; Atmung; Sekundenmarken und Abszisse (zur Platzersparnis um 25 mm nach oben gerückt).

a normal; *b* bei × 5 ccm isotonische NaCl-Lösung in die Jugularvene gespritzt; *c* bei × 5 ccm n/10 NaJ-Lösung injiziert; *d* 10 Minuten später.

Abbildung 2.

Katze. Von oben nach unten: Blutdruck (elastisches Manometer) aus Karotis, Abszisse, Atmung, Sekundenmarken.

a normal; *b* tiefe Chloralnarkose; *c* bei × Injektion von 10 ccm n/10 NaJ-Lösung in die Jugularvene; *d* bei × 5 Minuten Pause; *e* bei × 15 Minuten Pause.

aber niemals durch Injektion von Jodalkali. Ich löste Jod in geringen Mengen in isotonischer Jodnatriumlösung und injizierte davon soviel auf einmal, als je 10 mg „freiem“ Jod entsprach. Bei diesen Dosen erfolgte entweder die auf das Jodnatrium zu beziehende Blutdrucksteigerung, oder gar keine Veränderung. Höhere Dosen des freien Jods, die tödlich wirken (nach Boehm über 20 bis 30 mg pro Kilogramm Tier), erzeugen unmittelbar nach der intravenösen Injektion anhaltendes Absinken des Blutdrucks.

Gar keine merkliche Einwirkung sah ich von der Injektion von jodsaurem Natrium. Diese Verbindung, die in toxischen Dosen den chlorsauren Salzen analog als Blutgift zu wirken scheint, wird bekanntlich im Organismus reduziert und ihr Jod erscheint als Jodalkali im Harn. Anderseits liegt der Gedanke nahe, dass die besonders geartete Wirkung des eingeführten „freien“ Jods, wie z. B. die Schädigung der Keimdrüsen durch Zwischenstufen der Oxydation des Jods hervorgerufen werden könnten. Diese Zwischenstufen sind aber keine haltbaren, als solche bzw. als Salze der betreffenden Säuren (unterjodige, jodige Säure) darstellbaren Verbindungen. Versuche mit gleichzeitiger Injektion von Jodpräparaten und in (zuvor als nicht toxisch ausprobierten Mengen) Wasserstoffsuperoxydpräparaten, die ich in der Absicht angestellt habe, solche Zwischenstufen der Oxydation des Jods in statu nascendi wirken zu lassen, ergaben mir bis jetzt keine befriedigenden Ergebnisse.

Die nächstliegende Erklärung für die eigentümliche, von Lehndorff beschriebene und von mir vorstehend in der Hauptsache bestätigte hämodynamische Wirkung des Jodions[1]) ist wohl in einer „Reizung“ sei es des Myokards durch Vermittlung des zu seiner Speisung dienenden Bluts, sei es „positiv-inotrop“ wirkender nervöser Apparate des Herzens zu suchen — vielleicht richtiger gesagt nur in einer Erhöhung der Erregbarkeit für die physiologischen Reize. Dass die Halogenionen, in Gestalt äquimolekularer Lösungen ihrer Salze auf den Nerven appliziert, nach einander Reizung und Lähmung, beziehentlich ein Stadium erhöhter, dann herabgesetzter und schliesslich aufgehobener Erregbarkeit bewirken, und dass dabei Fluor, Chlor, Brom und Jod in ganz bestimmter Weise zueinander sich verhalten, hat vor Jahren in vortrefflicher Weise Grützner[2]) gezeigt. Zur Zeit mit der Bearbeitung der Wirkung chemischer Agentien auf die Aktionsströme, die ein treffendes Bild des Erregungsvorganges liefern, beschäftigt, habe ich auch über die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Jodions Erfahrungen gesammelt, über die an anderer Stelle berichtet wird.

Die in Rede stehende Wirkung des Jodions für die Begründung der Jodtherapie der Arteriosklerose und der Resorptionsbegünstigung durch Jod heranzuziehen, erscheint mir allerdings etwas zweifelhaft, ja vielleicht überflüssig gegenüber einer spezifischen Beeinflussung, wie sie durch die erhöhte Jodspeicherung in erkrankten Geweben und

---

1) Streng davon zu unterscheiden ist natürlich die gewaltige und durchaus spezifische Wirkung der organischen Jodverbindung des inneren Sekrets der Schilddrüse.

2) Pflüger's Arch. 1894. Bd. 58. S. 69.



schon im normalen lymphatischen System nahegelegt wird. Dass der Einfluss auch auf indirektem Wege zu erklären sein könnte, nämlich vielleicht durch Bildung eines proteolytischen Enzyms, hat Capps[1]) geäussert, der speziell die günstige Wirkung des Jods bei syphilitischer Arteriosklerose auf „Beförderung der Resorption des zellulären Exsudats" zurückführt, mit dem besonderen Hinweise darauf, dass das Jod den Blutdruck (die Arbeit von Lehndorff war noch nicht erschienen) und die Blutviskosität unverändert lasse.

Es wäre natürlich erwünscht, wenn es gelänge, im Tierversuch ein dem menschlichen Atherosklerom wirklich gleichwertiges Krankheitsbild zu erzeugen und seine Beeinflussung durch Jodpräparate zu untersuchen. Gar manche als „künstliche Arteriosklerose" gedeutete Ergebnisse experimenteller Beeinflussung halten einem strengen Maasstabe insbesondere der pathologisch-histologischen und pathogenetischen Bewertung nicht stand; es sei nur, ohne an Einzelheiten zu erinnern, an die Versuche mit fortgesetzten Adreninjektionen erinnert. Auch die meisten „Fütterungsarteriosklerosen" gehören hierher. Aufsehen erregten die Mitteilungen O. Loeb's[2]), der durch Kombination geeigneten eiweissarmen Futters und Darreichung von Milchsäure Arterienveränderungen an Tieren erhielt, die der menschlichen Arteriosklerose gut entsprachen. Leider hat sein früher Tod ihn an der Fortsetzung derselben und der in seiner Mitteilung erwähnten Untersuchung der Beeinflussung dieser künstlich hervorgerufenen Veränderungen durch Medikamente wie Jod verhindert. Ich habe in vor einiger Zeit begonnenen Versuchen bis jetzt sehr typische Veränderungen durch Milchsäuredarreichung nicht erhalten können. Ich halte den Faktor „partiellen Unterernährung", das Fehlen bestimmter „Ergänzungsnährstoffe" (im Sinne von Hofmeister) für sehr wesentlich bei dem Entstehen der Arteriosklerose und hoffe, dass systematische Versuche in dieser Richtung Fingerzeige für die Pathogenese jener Erkrankung liefern und damit zur Frage der therapeutischen Beeinflussung durch Jod eine bessere Grundlage liefern werden, als wir sie jetzt haben.

---

1) Journ. of the American Med. Assoc. 1912. Bd. 52. S. 1350.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 25.

XIX.

Aus der inneren Abteilung u. dem bakteriologisch-chemischen Laboratorium des Städtischen Krankenhauses in Stettin (Direktor: Prof. Dr. E. Neisser).

Weitere Untersuchungen über Verdauungslipämie.

Von

Dr. **Julie Cohn** und Dr. **Willy Heimann.**

Neisser und Bräuning (1, 2) haben in ihren Untersuchungen über Verdauungslipämie gezeigt, dass sich das Serum des gesunden Menschen nach Genuss von Sahne und Butter milchartig trübt.

Die Trübung beginnt nach 1—2 Stunden, erreicht ihren höchsten Grad nach 3—4 Stunden und ist nach 6—8 Stunden geschwunden. Bleibt solches trübes Serum 1—2 Tage bei Eisschranktemperatur stehen, so rahmt es auf, so dass man in ihm eine obere undurchsichtige weisse Rahmschicht und eine untere Schicht unterscheidet, die dem klaren Serum entspricht. In den Untersuchungen wurde ferner gezeigt, dass die Substanz, die die Trübung des Serums nach Fettnahrung bedingt, Fett ist: „Sie ist in Wasser unlöslich, löst sich in Aether, ist spezifisch leichter als Wasser, färbt sich mit den Fettfarbstoffen, gibt auf dem Papier einen Fettfleck". Man war nach diesen Untersuchungen berechtigt, von einer „physiologischen Verdauungslipämie" zu sprechen. Weitere Untersuchungen (3) aus unserem Krankenhaus beschäftigten sich noch näher mit der Art dieses Blutfettes und konnten es bei einem Fall von Diabetes als Nahrungsfett charakterisieren.

Neben den eigentlichen Fetten bzw. ihren Fettsäuren waren aber auch weiter die fettähnlichen Körper oder Lipoide, das Cholesterin und die Phosphatide, als deren Hauptvertreter das Distearyllezithin, von Interesse. Klemperer und Umber (4) fanden, in einer ihrer Arbeiten über die diabetische Lipämie, in einem Fall von Verdauungslipämie hohe Cholesterin- (0,3 pCt.) und Lezithinwerte (0,44 pCt.) im lipämischen Serum. Da diese Werte die von ihnen gefundenen gewöhnlichen Nüchternwerte überschritten, so nahmen sie verallgemeinernd an, dass es ausser zu einer Lipämie auch zu einer „Lipoidämie" bei der Verdauung komme. Auch J. Müller (5) fand bei 3 nicht an Blutkrankheiten leidenden Personen während der Verdauungslipämie Werte für das „Unverseifbare" (nach Kumagawa-Suto analysiert), die die gefundenen Nüchternwerte (an vier anderen Personen festgestellt) im Durchschnitt um das Doppelte übertreffen (0,15 pCt. zu 0,30 pCt.). Allerdings schwanken nach ihm die Werte für Unverseifbares physiologisch schon um 100 pCt., und die höchsten Nüchternwerte reichen dicht an die kleinsten Lipämiewerte heran (0,20 pCt. und 0,25 pCt.). Lindemann (6) fand ebenfalls einmal nach Genuss von tierischem Fett eine Erhöhung des Cholesteringehalts im Serum von 0,141 pCt. auf 0,186 pCt. W. Klein und L. Duskin (7) fanden in einem



Selbstversuch morgens nüchtern 0,15 pCt., nach der Mahlzeit (nicht näher beschrieben) 0,185 pCt. Cholesterin. Im Tierversuch wurden an verschiedenen Tieren (Gans, Kaninchen, Hund, Ziege) von verschiedenen Forschern [Hoppe-Seyler (8), Reicher (9), Autenrieth u. Funk (10), J. Müller (5), Beumer (11), Sakai (12) usw.] Cholesterinämie gleichsinnig mit der Verdauungslipämie festgestellt. Aber aus den Kaninchen-Versuchen von Autenrieth und Funk einerseits, Sakai andererseits geht doch hervor, dass das Fett unverhältnismässig stärker (bei Autenrieth 8—10 mal so stark) zunimmt, als das Cholesterin. Die geringe Zunahme des letzteren hält Sakai für einen sekundären Vorgang, bedingt durch die bessere Löslichkeit des Cholesterins in dem vermehrten Blutfett. Die Lipämie des Kaninchens selbst wird von ihm als eine „Blockierung des Fettes im Blut“ infolge Verminderung der Blutlipase (nach L. Michaelis und P. Rona untersucht) erklärt.

Die wenigen Versuche, die am Menschen über den Anteil der Lipoide an der Verdauungslipämie vorliegen, fordern daher zu einer speziellen Prüfung auf, worin wir einer Anregung von Herrn Prof. Neisser folgten.

Der Cholesteringehalt wurde nach der einfachen und auch in den Nachprüfungen als hinreichend genau erwiesenen Methode von Autenrieth und Funk (10), die sämtliche Cholesterinkörper im Serum (Cholesterin, Cholesterinester, Oxycholesterin) umfasst, bestimmt (das Cholesterin wurde in Chloroform gelöst).

Bei 9 Patienten wurde das Cholesterin morgens nüchtern und einige Stunden nach der Fettmahlzeit im Serum bestimmt.

Die Fettmahlzeit bestand 1 mal in 300 ccm Sahne, 4 mal in 500 ccm Sahne + 100 g Butter, 2 mal nur in 500 ccm Sahne. Das Serum wurde nach der Fettmahlzeit bei allen Patienten lipämisch und rahmte auf. Die Untersuchung wurde an dem noch nicht aufgerahmten Serum ausgeführt. Die folgende Tabelle enthält die Resultate dieser Untersuchung.

Tabelle I.

Name	Krankheit	Fettmahlzeit	Cholesterin-gehalt vor der Fettmahlzeit pCt.	Cholesterin-gehalt nach d. Fettmahlzeit pCt.	Zeit nach der Fettmahlzeit
M....	Nephritis chronica	300 ccm Sahne	0,214	0,21	4, 6 u. 8 Std.
Wo...	Rekonvaleszenz nach fieberhafter Erkrankung	500 ccm Sahne u. 100 g Butter	0,19	0,19	3 Stunden
R....	Nervöse Beschwerden	do.	0,114	0,124	6 „
Gr. ..	Nervöse Beschwerden	do.	kleiner als 0,10	kleiner als 0,10	6 „
Ir....	Rheumatismus	do.	0,148	0,142	3 „
Sch...	Bronchitis chronica	500 ccm Sahne	0,157	0,154	4 „
Ri. ..	Lues cerebri	500 ccm Sahne, 2 Std. gekocht	0,124	0,107	3 „
He. ..	Nervöse Beschwerden	500 ccm Sahne u. 100 g Butter	0,15	0,145	3 „
La. ..	Abgelaufene Nierenreizung	do.	0,16	0,16	$3^1/_2$ „



Die gefundenen Nüchternwerte entsprechen etwa den von Autenrieth und Funk (10) und anderen Autoren gefundenen Normalwerten, bis auf den Fall 1 von chronischer Nephritis, bei dem der etwas erhöhte Wert auch den Befunden anderer Autoren entspricht, nach denen der Cholesteringehalt ebenfalls bei chronischer Nephritis erhöht war. Eine in Betracht kommende Vermehrung des Cholesterins nach der Fettmahlzeit wurde nirgends gefunden. Die kleinen Schwankungen gehen nicht über 0,017 pCt. hinaus, und zwar sind die Unterschiede derart, dass in einem Teil der Fälle (5) der Cholesteringehalt des Serums vor der Fettmahlzeit, nur in einem Fall nach der Fettmahlzeit grösser als vorher ist. Dieses nach den Untersuchungen von Klemperer und Umber (4) zunächst überraschende Resultat lässt eine nähere Betrachtung der mit der Fettmahlzeit eingeführten Cholesterinmenge notwendig erscheinen, unter der Voraussetzung, dass diese die einzige Quelle des Blut-Cholesterins ist.

Bei den Fettmahlzeiten wurde im günstigsten Falle, nämlich bei 100 g Butter und 500 g Sahne, nach den Tabellen von Th. Simon 1,05 g Cholesterin zugeführt. Nimmt man den mittleren Cholesteringehalt des Serums als 0,15 pCt. an, so beträgt bei einer Blutmenge von 4 Litern und einer annäherungsweise angenommenen Serummenge von 2 Litern der Cholesteringehalt des Serums etwa 3 g. Würde man nun die sehr unwahrscheinliche Voraussetzung machen, dass der ganze Cholesteringehalt der Nahrung zu einer Zeit vollständig ins Serum übergetreten sei und noch nichts an die Gewebe abgegeben wäre, so würde der Cholesteringehalt von 3 auf 4 g erhöht werden. Der Cholesteringehalt könnte dann unter den gemachten sehr unwahrscheinlichen Annahmen bestenfalls zu einer bestimmten Zeit von 0,15 pCt. auf 0,2 pCt. steigen.

Um nun zu sehen, ob grössere zugeführte Cholesterinmengen in nachweisbarer Menge ins Serum eintreten, wurde 2 Patientinnen 3 g Cholesterin, die dreifache Menge der Fettmahlzeit, in 100 g Olivenöl gelöst, zugeführt, da es in dieser Form nach Versuchen von Reicher gut vertragen und resorbiert wird. Das Serum wurde nüchtern untersucht, 3 und 6 Stunden nach dem Oelfrühstück. Es wurden bei allen Untersuchungen Doppelbestimmungen der Cholesterinmenge gemacht, die untereinander fast völlig übereinstimmten. Die Sera nach dem Oelfrühstück waren immer etwas trübe, rötlich gefärbt, eine deutliche Aufrahmung fand nicht statt.

Tabelle II.

Name	Krankheit	Cholesteringehalt		
		nüchtern pCt.	3 Stunden nach 3 g Cholesterin pCt.	6 Stunden nach 3 g Cholesterin pCt.
Mo. . .	Abgelaufene Cholecystitis	0,100	0,113	0,113
Sch. . .	Polyarthritis	0,107	0,104	0,104

Wie man sieht, ist trotz der grossen Cholesterinmenge keine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut nachweisbar.

Wacker u. Hueck (13) haben allerdings bei Kaninchen nach wochenlanger Fütterung mit täglich etwa 1,25 g Cholesterin — was freilich eine im Verhältnis etwa 45 mal so grosse Dosis als bei unseren Versuchen



am Menschen bedeutet — eine erhebliche Cholesterinanreicherung im Serum und in den Organen der Tiere feststellen können; sie fanden freilich schon pathologische Verhältnisse als Folge der Fütterung vor. Widal und seine Mitarbeiter fanden bei einer cholesterinreichen Mahlzeit eine erhebliche Cholesterinämie. Grigaut und L'Huillier (14) behaupten, bei einer Zulage von 1 g Cholesterin zu einer Fleisch-Fettnahrung beim Hund eine Vermehrung des Cholesteringehaltes des Blutes um 1 g gefunden zu haben. Auch nach Henes (16) und Bacmeister und Henes (15) soll der Cholesteringehalt der Nahrung einen gewissen Einfluss auf den des Blutes haben; allerdings sind die Schwankungen sehr gering, auch unter extremen Versuchsbedingungen. Der Lipoidgehalt nimmt ebenfalls an diesen Schwankungen nach einigen obiger Forscher gleichsinnig teil. Andrerseits soll nach Rouzaud und Cabanis (17) durch die Nahrung der Cholesteringehalt des Blutes nicht beeinflusst werden.

Wie schon erwähnt, fand nach dem Cholesterinölfrühstück keine deutliche Aufrahmung statt, auch bei Zulage von 3 g Cholesterin zu dem Oel kam es nur zu der von Braeuning (2) nach reiner Oeleinnahme bereits beobachteten Trübung des Serums. Es kann daraus gefolgert werden, dass der Cholesterineinnahme überhaupt keine wesentliche Rolle bei dem Phänomen der Aufrahmung im Serum zukommt.

Einige orientierende Versuche sollten diese Frage durch Vergleich des Cholesterinanteils im Aufgerahmten und dem darunter stehenden entrahmten klaren Serum direkt zu beantworten suchen. Das lipämische Serum blieb daher einige Tage im Eisschrank stehen, bis es gut aufgerahmt war, dann wurden die Vergleichsbestimmungen nach der bekannten Methode ausgeführt.

Tabelle III.

Name	Krankheit	Fettmahlzeit	Rahmschicht ccm	Entrahmter Serumrest ccm	Cholesteringehalt in der Rahmschicht pCt.	Cholesteringehalt i. entrahmten Serum pCt.
C. . .	Neurasthenie	500 g Sahne, 100 g Butter	5	80	0,153	0,104
B. . .	Chronische Nephritis	500 g Sahne, 100 g Butter	3	200	0,240	0,130
R. . .	Hypertonie	500 g Sahne, 60 g Butter	15	200	0,217	verloren zu 0,159 berechnet

Der 3. Fall, der mit der Autenrieth'schen Bestimmung unvollkommen blieb, wurde durch die nach Kumagawa-Suto ausgeführte Analyse (Tab. IV) genügend ergänzt und erweitert.

Das Cholesterin in der Rahmschicht (Tab. III) beträgt etwa 45 pCt. des Unverseifbaren (Tab. IV), was auch etwa den Angaben von Lifschütz entspricht (40—60 pCt.). Unter Zugrundelegung derselben Prozentzahl für die Berechnung des Cholesterins aus dem Unverseifbaren im entrahmten Serum (Tab. IV) würde dieses 0,159 pCt. betragen.

In allen drei Fällen nimmt somit allerdings der Cholesteringehalt im Aufgerahmten zu.



Die geringe Zunahme der Rahmschicht an Cholesterin erklärt aber keineswegs die auffallende Erscheinung der „Aufrahmung“. Um einen zahlenmässigen Begriff über den Anteil des Fettes an dieser zu haben, wurde beim Fall R. eine Fettsäurebestimmung nach Kumagawa-Suto ausgeführt und folgendes gefunden:

Tabelle IV.

	Rahmschicht pCt.	Entrahmtes Serum pCt.
Höhere Fettsäuren	3,733	0,632
Unverseifbares (einschliesslich Cholesterin)	0,482	0,354

Diese Untersuchung zeigt nun, wie viel grösser der absolute Anteil des Fettes als der des Cholesterins an der aufgerahmten Fettschicht ist: nämlich 7,7 mal so gross, wenn man das „Unverseifbare“, sogar 18 mal so gross, wenn man nur das Gesamtcholesterin in Rechnung setzt (wobei der Durchschnitt aus Tab. III = 0,203 pCt. für das Cholesterin in der Rahmschicht zugrunde gelegt ist). Die Tabelle IV lehrt aber noch ein Weiteres, wenn man die Anreicherung der Rahmschicht an Fett mit der an Unverseifbarem in Vergleich zieht. Die Rahmschicht vermehrt ihren Fettgehalt 5,75 mal, ihren Gehalt an Unverseifbarem im Verhältnis 1:1,36. Die Cholesterinanreicherung im Rahm in Fall 1 und 2 nach der Tabelle III beträgt 1:1,47 und 1:1,84. Die Werte liegen, wenn auch mit verschiedenen Methoden gewonnen, nahe beieinander. Der Durchschnitt in allen 3 Fällen beträgt 1:1,56. Es beträgt also die Anreicherung des Fettes 1:5,75; die des Cholesterins 1:1,56, das heisst also, die relative Anreicherung der Rahmschicht ist beim Fett etwa 4 mal so gross als beim Cholesterin, die absolute Menge etwa 18 mal grösser als die des Cholesterins oder umgekehrt, das Cholesterin beträgt nur 5,4 pCt. des angereicherten Fettes.

Demnach ist das Phänomen der Rahmbildung im wesentlichen den Fetten zuzuschreiben. Das Cholesterin ist zwar auch in diesem vermehrt, aber in nur geringer Menge und wohl nur als sekundär, wegen seiner vermehrten Löslichkeit im Fett bedingt, anzusehen.

Wenn nun auf der einen Seite die Einnahme grosser Cholesterinmengen in Oel keine Aufrahmung im Blutserum zur Folge hat, andererseits der Cholesterinanteil in dem Aufgerahmten nach der Fettmahlzeit nur unwesentlich ist, so wird man daraus schliessen, dass erstens die Aufrahmung mit dem Cholesterin nichts zu tun hat, und weiter, dass die auffallende Trübung des Serums nach Einnahme von Milch bzw. Butterfett eine Besonderheit dieses gut resorbierbaren Fettes ist.

Wir haben nun noch in einem einzelnen Versuch die Fett- und Lipoidanteile in einem Serum vor und nach der Fettmahlzeit, die wieder aus 500 ccm Sahne und 100 g Butter bestand, bestimmt. Das Cholesterin wurde wieder nach Autenrieth und Funk (10), die Fettsäuren nach Kumagawa-Suto bestimmt.



Das Distearyllezithin wurde in folgender Weise bestimmt:

Es wurden das Nüchternserum und das $3^1/_2$ Stunde nach der Fettmahlzeit entnommene und sofort unaufgerahmt verarbeitete Kontrollserum nach S. Fränkel und Aladar Elfer mit Natriumsulfat (mit etwa 70 pCt.) verrieben, im Exsikkator einige Tage getrocknet, gepulvert und im Soxleth-Apparat mit einem Alkohol-Aethergemisch (2 : 1) 7 Tage lang täglich 12 Stunden extrahiert. (Ueber Nacht blieb die Extraktionsflüssigkeit auf dem Extraktionsgut kalt stehen). Es wurde grosser Wert darauf gelegt, dass das Extraktionsgut, der Alkohol und Aether absolut wasserfrei waren und auch während der Extraktion blieben, um keine wasserlöslichen Phosphorsalze herauszulösen. Deswegen wurden zwei gut eingeschliffene Apparate benutzt, und die obere freie Glas- Schlangenkühlöffnung je mit einem vorgeschalteten Chlorkalziumturm durch Gummischlauch verbunden. Um die Hitzegrade möglichst niedrig zu halten, wurde die von Klein und Dinkin[7]) empfohlene sehr gut extrahierende Mischung Alkohol-Aether gebraucht, ferner der ganze Apparat in Watte und Wellpappe eingeschlossen, damit sich das aus dem Kolben verdampfte Gemisch nicht schon zum Teil vorzeitig wieder an den freien kühlen Glaswänden kondensiert, sondern bei etwa 50° C verdampft, in dieser Form reichlich und ununterbrochen in das Extraktionsgefäss aufsteigt und erst im Kühler zur Kondensation kommt.

Die Extraktion geschieht genau gleichmässig für beide Seren auf einem an die Dampfheizung angeschlossenen Dampftopf, wo die Kölbchen auf gleichmässig mit Watte umwickelten Ringen standen. Der gewonnene Extrakt wurde dann bei 50° bis 54° verdunstet, über Chlorkalzium getrocknet, mit wasserfreiem Aether übergossen, durch Asbest und Glaswolle im Kugeltrichter bis zur völligen Klärung abfiltriert, in ein Kölbchen gefüllt, 2 Tage im Dunkeln verschlossen nochmals zum Absetzen fortgestellt, wieder filtriert und klar auf 50 ccm aufgefüllt.

Es wurden dann je 25 ccm ins Wägegläschen gebracht, bei 50° C verdunstet und im Exsikkator über Chlorkalzium getrocknet bis zur Gewichtskonstanz. Die anderen 25 ccm wurden je sofort zur Phosphorbestimmung nach Neumann und ebenso — nach der Wägung — auch die Extrakte aus den Wägegläschen zu Kontrollbestimmungen verwandt.

Um am Ende der Bestimmung die absorbierte Kohlensäure (nach der Zurücktitrierung der zu viel vorgelegten n/10 NaOH mit n/10 H_2SO_4 bis zum Neutralpunkt) in Abzug zu bringen, wurde mit n/10 H_2SO_4 über den Neutralpunkt des Phenolphthaleins hinaus übertitriert (etwa 15 ccm), nochmals 10 Minuten gekocht und sofort wieder mit n/10 NaOH auf den Neutralpunkt zurücktitriert.

Das Resultat war folgendes:

Tabelle V.

Für 100 ccm Serum berechnet:	Nüchtern pCt.	$3^1/_2$ Stunden nach der Fettmahlzeit pCt.
Aetherextrakt	1,05	1,34
P_2O_5	0,0056	0,0056
Fettsäuren (nach Kumagawa-Suto)	0,157	0,171
Aus P_2O_5 Distearyllezithin berechnet	0,0637	0,0637
Rest der Fettsäuren als Neutralfett berechnet*)	0,112	0,126
Cholesterin	0,16	0,16

*) 70,39 der Lezithinmenge werden von den Fettsäuren in Abzug gebracht, der Rest mit 1,046 multipliziert (nach Tierfelder).

Aus diesen Befunden geht hervor, dass die Lipoide, das Cholesterin und das Distearyllezithin, 3—4 Stunden nach der Fett-



mahlzeit nicht in vermehrter Menge ins Serum kommen, dass dagegen die Fette, seien es Neutralfett, Fettsäuren oder schliesslich auch Seifen, zunehmen, und dass durch deren Zunahme die Trübung des Serums bei der Verdauungslipämie bedingt wird.

Es gibt allerdings nach neueren Untersuchungen (7, 15, 16, 18, 19, 20) u. a. m. eine Cholesterinämie unter pathologischen Verhältnissen, wie bei frischer Arteriosklerose, Nephritis, Ikterus, Diabetes und während der Gravidität., wie auch eine Lipoidämie bei Diabetes. Für die Verdauungslipämie scheint dies jedenfalls nach obigen Resultaten nicht in Betracht zu kommen.

Zusammenfassung.

1. Nach Butter- und Sahnengenuss kommt es zu einer intensiven Fettvermehrung im Serum.

2. Der Cholesterin- und Lezithingehalt des Serums (Lipoide) ist während der Verdauungslipämie nicht vermehrt.

3. Die Aufrahmung des lipämischen Serums ist durch die Anreicherung des Fettes an der Oberfläche, nicht durch die des Cholesterins bedingt.

Literaturverzeichnis.

1) E. Neisser und H. Bräuning, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 4. — 2) H. Bräuning, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1909. Nr. 1. — 3) E. Neisser und L. Derlin, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. H. 5/6. — 4) Klemperer und Umber, ebendas. Bd. 65. — 5) J. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1913. Bd. 86. — 6) Lindemann, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74. — 7) W. Klein und L. Dinkin, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 92. — 8) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen. 1866. — 9) Reicher, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1911. — 10) Autenrieth und Funk, Münchener med. Wochenschr. 1913. H. 23. — 11) H. Beumer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1914. Bd. 77. — 12) Sakai, Biochem. Zeitschr. Bd. 62. H. 5. — 13) Wacker und Hueck, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 74. S. 416. — 14) Grigaut und L'Huillier, Soc. Biol. 1912. Bd. 73. H. 28. — 15) Bacmeister und Henes, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. S. 544. — 16) Henes, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 111. S. 122. — 17) Rouzaud und Cabanis, Soc. Biol. 1913. Bd. 74. S. 843. — 18) Klinkert, Med. Tydsschrift vor Geneeskunde. 1912. II. p. 25. — 19) Schmidt, H. B., Arch. of int. Med. XIII. H. 1. — 20) H. Beumer, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 13.



XX.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut und dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Wiener Universität (Direktor: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf).

Die Toxine und Antitoxine der pyogenen Staphylokokken.

Von

Dr. **V. K. Russ,**
k. u. k. Regimentsarzt, Privatdozent an der k. k. Hochschule für Bodenkultur.

(Hierzu Tafel VII und 2 Kurven im Text.)

I. Das Staphylokokkentoxin.

Vorkommen toxigener Stämme.

Die ersten Versuche, mit Giften von pyogenen Staphylokokken, experimentell Krankheitserscheinungen hervorzurufen, stammen von Leber (1). Sein „Phlogosin", wie er den gewonnenen giftigen Körper nennt, wirkte bei subkutaner Injektion Entzündung wie Eiterung erregend. Diese Versuchsresultate konnten aber von anderen Autoren [S. Wolf (2), Petersen (3), v. Lingelsheim (4) u. a.] nicht bestätigt werden, ja Leber selbst vermochte in weiteren Untersuchungen kein wirksames Phlogosin mehr darzustellen.

In der weiteren Folge wurde eine Reihe von Arbeiten publiziert [de Christmas (5), Hoffa (6), Brieger und Fränkel (7), Bonome (8), Nanotti (9), Rodet und Courmont (10), Roemer (11), S. Wolf l. c., Petersen l. c. u. a.], die sich alle mit der Darstellung der Staphylokokkengifte beschäftigten, aber wenig übereinstimmende Versuchsresultate ergaben.

Durch die Untersuchungen van de Velde's (13) war zum ersten Male der exakte Nachweis erbracht, dass pyogene Staphylokokken ein lösliches Gift in Bouillonkulturen erzeugen, welches auf bestimmte Körperzellen — die Leukozyten — toxisch im Sinne einer Auflösung derselben wirkt, ein Befund, der durch die Arbeiten von Kraus und Clairmont (14) dahin erweitert wurde, dass Filtrate von Staphylokokkenbouillonkulturen auch roten Blutkörperchen gegenüber lytische Eigenschaften besitzen. Ueber diese beiden toxischen Körper hat auch Maldagne (50) eine interessante Arbeit veröffentlicht.

v. Lingelsheim l. c. teilt mit, dass es gelingt durch intravenöse Injektion massiver Dosen von Bouillonkulturfiltraten Kaninchen nach relativ kurzem Inkubationsstadium (1 Stunde) zu töten oder wenigstens schwere Krankheitssymptome bei ihnen zu bewirken.

Die Befunde von Kraus und Clairmont l. c., wie von Lingelsheim l. c. fanden durch die Arbeiten von Neisser und Wechsberg (15) eine Bestätigung und Erweiterung.



Schliesslich konnten Kraus und Pribram (16) den Nachweis erbringen, dass einzelne Staphylokokkenstämme auch akut wirkende Toxine zu bilden imstande sind, ähnlich denen des V. Nasik und der El-Tor-Vibrionen. Es gelang den genannten Autoren durch intravenöse Injektion von 1—2 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, Kaninchen innerhalb 5—30 Minuten zu töten und auch die Toxinnatur dieses so rasch wirkenden Giftes durch seine Neutralisierbarkeit mit spezifischem Immunserum sicherzustellen.

Auf Grund der in der Literatur vorhandenen Angaben gingen wir daran, die Frage der Toxinbildung durch Staphylokokken eingehend zu studieren.

Zuerst galt es, eine grosse Anzahl von Kulturen, die teils im Institutsmuseum vorhanden war, teils von uns frisch aus pathologischen Prozessen beim Menschen gezüchtet wurden, auf ihre toxigene Natur zu prüfen. Wir gingen hier so vor, dass wir sofort nach Reinzucht der Stämme, Kulturen in Bouillonkölbchen (alkalisiert nach der Methode von Neisser-Wechsberg (s. u.) anlegten, sie verschiedene Zeit bei 37° wachsen liessen und hernach die durch 0,5 pCt. Karbolzusatz abgetöteten Keime mittels Papierfiltration von der Flüssigkeit trennten.

Die gewonnenen makroskopisch klaren Filtrate wurden in Mengen von 3,0—5,0 ccm Kaninchen intravenös injiziert; starben die Versuchstiere bald oder innerhalb der nächsten 2—3 Tage nach der Injektion, so wurde der Stamm als toxigen bezeichnet und zu weiteren Untersuchungen herangezogen.

Gleichzeitig mit der Prüfung auf den Toxingehalt der Filtrate untersuchten wir auch deren hämotoxische Fähigkeiten gegenüber Kaninchenblutkörperchen.

Wir wollen gleich an dieser Stelle erwähnen, dass wir nur solche Stämme als giftbildend gefunden haben, welche gleichzeitig Hämotoxin produzieren (siehe auch Tabelle I).

Im ganzen wurden über 250 Kulturen geprüft und darunter etwa 80 hämotoxische mit 16 toxigenen gefunden.

Tabelle I.

Nr. des Stammes	Provenienz	Alter der Kultur-bouillon	Hämotoxisches Vermögen für 3 ccm 5 pCt. Kaninchenbl.	Toxizität für Kaninchen intravenös
2	Laboratoriumskultur	10 Tage	0,5 komplett 0,1 partiell	5,0 ccm, † nach ca. 16 Std.
4	do.	14 „	1,0 komplett 0,5 partiell	3,0 „ lebt. 5,0 „ lebt.
5	Furunkel	11 „	1,0 komplett 0,5 partiell	5,0 „ † nach ca. 26 Std.
6	Laboratoriumskultur	11 „	0,5 komplett 0,1 partiell	5,0 „ † nach ca. 16 „
8	do.	11 „	1,0 komplett 0,5 partiell	5,0 „ † nach ca. 16 „
10	do.	12 „	0,1 komplett 0,05 partiell	2,0 „ † nach ca. 16 „

Nr. des Stammes	Provenienz	Alter der Kulturbouillon	Hämotoxisches Vermögen für 3 ccm 5 pCt. Kaninchenbl.	Toxizität für Kaninchen intravenös
12	Schweissdrüsenabszess	20 Tage	1,0 partiell	3,0 ccm, † nach ca. 16 Std.
14	Perityphl. Abszess	11 "	1,0 partiell 0,5 Spur	3,0 " † nach ca. 16 "
15	Laboratoriumsstamm	9 "	0,005 kompl. 0,001 partiell	1,0 " † nach 2 Min.
16	Hautabszess	9 "	0,1 komplett 0,05 partiell	3,0 " † nach 5 "
18	Perityphl. Abszess	20 "	1,0 komplett 0,5 partiell	3,0 " † nach 4 Std.
19	Perinephr. Abszess	20 "	1,0 komplett 0,5 partiell	3,0 " † nach ca. 16 Std.
21	Laboratoriumskultur	11 "	1,0 komplett 0,5 partiell	5,0 " † nach ca. 24 "
27	Furunkel	19 "	0,5 komplett 0,1 partiell	5,0 " † nach ca. 28 "
31	Osteomyelitis	10 "	0,1 komplett 0,05 partiell	3,0 " † nach ca. 16 "
32	Sepsis (Blut)	10 "	1,0 Spur	5,0 " lebt.
33	Phlegmone	10 "	0,05 komplett 0,01 Spur	3,0 " † nach ca. 16 Std.
35	Laboratoriumskultur	10 "	0,1 komplett 0,05 partiell	3,0 " † nach ca. 4 "
36	do.	9 "	0,5 komplett 0,1 partiell	5,0 " lebt.
37	do.	9 "	0,1 komplett 0,05 Spur	5,0 " lebt.
38	do.	9 "	0,5 komplett 0,1 partiell	5,0 " lebt.
66	Abszess	10 "	0,5 komplett 0,1 partiell	3,0 " † nach 24 Std.
211	Meningitis	14 "	2,0 keine Häm.	3,0 " lebt.
217	Osteomyelitis	8 "	2,0 " "	5,0 " lebt.
222	Ophthalmie	8 "	2,0 " "	3,0 " lebt.
230	Abszess	14 "	2,0 " "	5,0 " lebt.
231	Laboratoriumskultur	18 "	2,0 " "	5,0 " lebt.
239	Panaritium	10 "	2,0 " "	3,0 " lebt.

In der vorausstehenden Tabelle I ist nur ein geringer Teil der untersuchten Stämme angeführt, um als Beispiel zu dienen, dass man solche mit Hämotoxin- und Toxin- (Gruppe I: Stamm 2, 4, 6, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 27, 31, 33, 35, 66), weiter nur mit Hämotoxin- (Gruppe II: Stamm 4, 32, 36, 37, 38) und schliesslich weder mit Hämotoxin- noch Toxinbildung (Gruppe III: Stamm 211, 217, 222, 230, 231, 239) finden kann. Von den toxigenen Stämmen sind in der Tabelle alle aufgezählt, die restlichen verteilen sich auf Gruppe II und III.



A. Darstellung, Eigenschaften und Wirkungsweise der Gifte in Bouillonkulturen.

a) Die Alkaleszenz und das Alter der Bouillon.

Es ist schon oben angegeben, dass wir bei der Suche nach toxigenen Stämmen eine Bouillon verwendet haben, die nach den Angaben von Neisser und Wechsberg alkalisiert wurde, d. h. also, der fertigen Nährbouillon wird $^1/_3$ derjenigen Menge Normal-Natron- (oder Kali-) Lauge zugesetzt, die notwendig wäre, um eine völlige Neutralisation für Phenolphthalein zu bedingen.

Wir haben in einer derartigen Bouillon meist gute Toxine gewinnen können. Durch Versuche mit verschieden alkalischen und saueren Bouillonsorten konnten wir uns überzeugen, dass die Giftausbeute aus den Staphylokokkenbouillonkulturen nur dann sich verringert, wenn mit beträchtlichen Säure- oder Alkaleszenzgraden gearbeitet wird (Zusatz von 10 ccm Normallauge oder -säure pro Liter lackmusneutraler Bouillon).

Ebenso wie für das Hämotoxin der Staphylokokken kann auch für das Toxin ein Zeitraum von 8—12 Tagen Wachstum bei 37° der Bouillonkultur als Optimum gelten. Wir haben durch Reihenversuche feststellen können, dass allerdings schon in 48 Stunden alten Kulturen geringe Mengen Giftes enthalten sind, dass dessen Quantum dann immer mehr steigt, um schliesslich beiläufig vom 20. Tage angefangen dann wieder beträchtlich abzunehmen. 1—2 Monate alte Kulturen enthalten kein wirksames Gift mehr.

b) Filtration der Bouillonkulturen.

Die gewöhnlichen Methoden der keimfreien Filtration durch Reichelfilter ergeben auch hier ganz gute Resultate, doch muss man immerhin mit einem gewissen Prozentsatz an Verlust rechnen. Die Filtrate sind um etwa 15—20 pCt. weniger giftig als die Kulturen selbst, wie wir uns durch vergleichende Auswertungsversuche überzeugen konnten.

Arbeitet man mit Stämmen, die überhaupt wenig Gift produzieren, so treten die Verluste natürlich viel deutlicher zutage.

Die nachfolgende Tabelle II gibt einen solchen vergleichenden Versuch wieder. Es kommen hier 3 verschiedene Toxine in Verwendung, eines (Stamm 15), das sehr stark, eines (Stamm 16), das weniger stark und eines (Stamm 2), das nur schwach wirksam war.

Tabelle II.

Stamm	Vor der Filtration		Nach der Filtration	
	Menge ccm	Wirkung	Menge ccm	Wirkung
15	2,0	† nach 2 Minuten	2,0	† nach 9 Minuten
	1,0	† „ 2 „	1,0	† „ 30 „
	0,5	† „ 11 „	0,5	† „ 28 „
	0,25	† „ 43 „	0,25	† „ 1 Stunde
	0,1	† „ 14 „	0,1	† „ 27 Stunden



Stamm	Vor der Filtration		Nach der Filtration	
	Menge ccm	Wirkung	Menge ccm	Wirkung
16	5,0	† nach 6 Minuten	5,0	† nach 15 Minuten
	3,0	† „ 4 „	3,0	† „ 16 „
	2,0	† „ 17 „	2,0	† „ 50 „
	1,0	† „ 3 Stunden	1,0	† „ 6 Stunden
	0,5	† „ 15 „	0,5	Lebt.
2	5,0	† „ 6 „	5,0	† nach 11 Stunden
	3,0	† „ 9 „	3,0	† „ 18 „
	2,0	† „ 9 „	2,0	† „ 14 „
	1,0	† „ 17 „	1,0	† „ 2 Tagen
	0,5	† „ 25 „	0,5	Lebt.

Mit den geringsten Verlusten an Gift arbeitet man, wenn man Bouillonkulturen 0,5 pCt. phenolhaltig macht und sie dann durch schwedisches Filterpapier bis zur Klärung filtriert. Solche Toxine halten sich sehr gut, sind aber nicht für alle Versuche verwendbar, zumal nicht an Mäusen, die gegen Phenol recht empfindlich sind, und für experimentelle Toxinanalysen.

c) Die Ausfällung aus Bouillonkulturen.

Wir haben uns darauf beschränkt, festzustellen, dass durch Zusatz von Alkohol oder Ammonsulfat Niederschläge in Bouillonkulturfiltraten entstehen, in denen die toxisch wirkende Substanz enthalten ist.

200 ccm Kulturfiltrat (Reichel) einer 10tägigen Bouillonkultur des Stammes 15 wurden mit Ammonsulfat in Substanz so lange versetzt, bis ein Rest des Salzes nicht mehr in Lösung überging. Es entstand ein dichter, ziemlich grobflockiger Niederschlag, der durch Filtration durch Filterpapier von der Flüssigkeit getrennt wurde. Die am Filter zurückgehaltene Masse wird sorgfältig abgeschabt, im Vakuum getrocknet und dann in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die dabei resultierende braune Flüssigkeit wird dann auf Toxizität ausgewertet.

Durch Vergleich der Giftigkeit des Ausgangsmateriales mit der der Trockentoxinlösung konnte ein Schluss auf die in den Niederschlag übergegangene Giftmenge gezogen werden.

In Tabelle IIIa sind die entsprechenden Versuchsresultate wiedergegeben.

Tabelle IIIa.

Menge des origin. Kultur-filtrates ccm	Resultat	Menge der Trocken-toxin-lösung ccm	Resultat
1,0	Kaninchen Nr. 730 † nach 5 Min.		
0,5	„ „ 624 † „ 4 Std.	0,5	Kaninchen Nr. 17 † nach 3 Min.
0,25	„ „ 68 † „ 24 „	0,25	„ „ 95 † „ 2 Std.
0,1	„ „ 511 lebt.	0,1	„ „ 410 † „ 14 „



Aus dem angeführten Versuche geht hervor, dass man eine Fällung des Staphylokokkentoxins durch Ammonsulfat wohl bewirken kann, dass jedoch unzweifelhaft eine Abnahme der Toxizität statt hat. Die im Ausgangsmaterial vorhandenen 200 ganz akut tödlichen Dosen liessen sich nur auf das Doppelte in der gleichen Flüssigkeitsmenge einengen, statt auf das Zehnfache, wenn das gesamte Toxin in den Niederschlag übergegangen wäre.

Wir sehen aber, dass in diesem Punkte eine Differenz des Verhaltens zwischen dem Staphylokokkentoxin und dem der El Tor-Vibrionen zu verzeichnen ist, da bei letzteren eine Ausfällung durch Salze (phosphorsaures Natrium, Magnesium- und Ammonsulfat) nicht möglich erschien [Kraus und Russ (17)].

In der Tabelle IIIb finden sich die Versuchsresultate bei Fällung mit absolutem Alkohol verzeichnet.

Auch hier wurden von demselben Kulturfiltrat 100 ccm mit der etwa 6fachen Menge absoluten Alkohols versetzt und der Niederschlag durch Papierfiltration getrennt. Schliesslich resultierte ein feines weisslichgelbes Pulver (etwa 1 g).

Löst man die gewonnene Masse in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf und prüft deren Toxizität, so ergibt sich nachstehendes Resultat (Tabelle IIIb).

Tabelle IIIb.

Menge des origin. Kulturfiltrates ccm	Resultat	Menge der Trockentoxinlösung ccm	Resultat
1,0	Kaninchen Nr. 730 † nach 5 Min.	1,0	Kaninchen Nr. 375 † nach 3 Min.
0,5	„ „ 624 † „ 4 „	0,5	„ „ 118 † „ 5 „
0,25	„ „ 68 † „ 24 „	0,25	„ „ 498 † „ 5 „
0,1	„ „ 511 lebt.	0,1	„ „ 43 † „ 17 „

Es zeigt sich also, dass das Gift mit Alkohol besser als mit Ammon fällbar ist, entgegen den Beobachtungen v. Eisler's (17) beim akut wirkenden El Tor-Toxin.

So haltbar sich das Trockentoxin in Substanz unter Licht und Wärmeabschluss erwies, so rasch verloren Lösungen desselben in physiologischer Kochsalzlösung auch ohne nachweisbares Bakterien- oder Schimmelpilzwachstum selbst bei Aufbewahrung unter den genannten Kautelen ihre Wirksamkeit.

d) Resistenz gegen äussere Einflüsse.

Physikalische Agentien.

Es soll hier nur kurz der Einfluss von Licht und Wärme auf das Staphylokokkentoxin besprochen werden.

Licht: Wir liessen 100 ccm Toxins, dessen einfach akut letale Dosis 0,5 ccm bei intravenöser Injektion für Kaninchen betrug, in einem



gewöhnlichen Erlenmeyerkölbchen am Fenster bei zerstreutem Tageslicht stehen und prüften dessen Giftigkeit nach verschiedenen Tagen (Tabelle IVa).

Tabelle IVa.

Tage	Menge ccm	Resultat
1	0,5	† nach 6 Minuten.
2	0,5	† „ 11 „
3	0,5	† „ 40 „
4	0,5	† „ 25 „
6	0,5	† „ 8 Stunden.
	1,0	† „ 30 Minuten.
8	0,5	Lebt.
	1,0	† „ 6 Stunden.
	2,0	† „ 1 Stunde.
10	1,0	† „ 4 Stunden.
	2,0	† „ 3 „
14	1,0	Lebt.
	2,0	† nach 19 Stunden.
	5,0	† „ 6 „

Aus diesem einen angeführten Versuch zeigt sich, dass das Toxin durch Licht wesentlich in seiner Giftigkeit herabgesetzt wird und verhältnismässig rasch seine akut toxische Wirkung einbüsst. Auch hier lassen sich Schwankungen in der Abnahme bei verschiedenen Giften selbst eines Stammes innerhalb mässiger Grenzen nachweisen.

Wärme: Die Resistenz gegen höhere Temperaturen wurde derart bestimmt, dass von einem gut wirksamen Toxin ausgehend, gleiche Quantitäten in Röhrchen verfüllt und im Wasserbade auf eine bestimmte Temperatur durch verschieden lange Zeit erwärmt wurden. Die Temperaturbestimmung geschah durch Einlegen eines Thermometers in eines der mit Toxin gefüllten Röhrchen.

Die Tabelle IVb zeigt die gewonnenen Versuchsresultate.

Tabelle IVb.

Temperatur	Zeit	Injizierte Menge ccm	Resultat bei intravenöser Injektion an Kaninchen
50°	30 Min.	2,0	Lebt.
		1,0	Lebt.
	15 „	2,0	† nach 25 Minuten.
		1,0	† „ 4 Stunden.
	10 „	2,0	† „ 10 Minuten.
		1,0	† „ 14 „
55°	20 „	3,0	† „ 7 Stunden.
		2,0	Lebt.
	15 „	3,0	† nach 40 Minuten.
		2,0	† „ $1\frac{1}{2}$ Stunden.
	10 „	2,0	† „ 1 Stunde.
		1,0	† „ 24 Stunden.
60°	15 „	3,0	Lebt.
		2,0	„
	10 „	3,0	„
		2,0	„
	5 „	3,0	† nach 48 Stunden.
		2,0	Lebt.



Das Toxin der Staphylokokken ist demnach äusserst thermolabil und seine Inaktivierungstemperatur stimmt mit der des Leukozidins fast überein.

Chemische Agentien.

Die schädigende Wirkung der Säure auf bakterielle Toxine war schon durch vielfache Versuche nachgewiesen, doch gingen die meisten Autoren von der Anschauung aus, dass durch den Einfluss der Säuren die Gifte völlig zerstört werden. In jüngster Zeit hatte Doerr (18) auf Grund einiger Angaben in der Literatur [und vornehmlich der Versuche von Kyes und Sachs (19), Morgenroth und Pane (20) usw.] systematische Untersuchungen über diese Frage angestellt und den Nachweis erbringen können, dass für eine Reihe bakterieller Toxine dieselben Gesetze der Reversibilität der Säuremodifikationen gelten, wie Morgenroth usw. beim Schlangengift gefunden hatte.

Auch das akut wirkende Staphylokokkentoxin erwies sich nach Doerr reversibel, doch erfolgt die Regeneration nicht vollständig, d. h. die Säure verwandelt nur einen Teil des Giftes in eine reversible Modifikation, während ein zweiter Anteil in unbekannte irreversible atoxische Verbindungen übergeführt, d. h. nach dem üblichen Ausdrucke zerstört wird.

Auf Grund dieser Angaben Doerr's und Versuchen, die anderweitig durchgeführt werden und gewisse Aehnlichkeiten des Staphylokokkentoxins und des Kobragiftes ergeben haben, versuchten wir, ob dessen Säure- (bzw. Essigsäure-) Modifikation thermostabiler als das native Gift sei. Das Resultat derartiger Versuche war aber ein völlig negatives.

e) Wirkung von Fermenten auf das Toxin.

Durch die eingehenden Studien von Fermi und Pernossi (21) am Tetanustoxin wurde gezeigt, dass selbst dieses sonst so labile Bakteriengift der verdauenden Wirkung verschiedener Fermente standhält. Aehnliche Versuchsresultate erhielt auch Doerr (22) beim Dysenterietoxin. Weder Trypsin noch Enterokinase hatten selbst nach 7 Stunden eine abschwächende Wirkung.

Labiler verhalten sich jedoch die akuten Gifte der El Tor-Vibrionen. Sie werden nach Versuchen von Eisler (23) schon verhältnismässig in kurzer Zeit durch Trypsin zerstört.

Wir selbst haben Versuche mit Pankreatin (Merck) in folgender Weise angestellt:

Zu 5 ccm Toxin (akut letale Dosis 1 ccm intravenös Kan.) werden 0,5 ccm einer 4proz. Natr. carb.-Lösung und 0,5 g Pankreatin zugefügt und das Gemenge unter öfterem Durchschütteln $1/2$ bzw. 2 Stunden bei 37° mit entsprechenden Kontrollen stehen gelassen.

Das Resultat ergibt sich aus folgender Tabelle:

Toxin + 0.5 Natr. carb. + 0,5 Pankreatin	$1/2$ Std. bei 37°	: 1 ccm intrav. Kan.	Nr. 439,	† nach 1 Std.
	2 „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 440,	überlebt.
Toxin + 0,5 Natr. carb.	$1/2$ „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 444,	† nach 10 Min.
	2 „ „ 37°	· 1 „ „ „	„ 430,	† „ 10 „
Toxin	$1/2$ „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 459,	† „ 10 „
	2 „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 446,	† „ 15 „
Bouillon + 0,5 Natr. carb. + Pankreatin	$1/2$ „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 474,	lebt.
	2 „ „ 37°	: 1 „ „ „	„ 479,	lebt.

Es zeigt sich also, dass auch dem Staphylokokkentoxin eine Labilität gegenüber Fermentwirkung zukommt, die sich bei kürzerer Einwirkung des schädigenden Agens in einer Abschwächung der akuten Wirkung, nach längerer Zeit in einer völligen Zerstörung des Giftes ausdrückt.

f) Die Konservierbarkeit des Toxins.

Die Konservierbarkeit hängt im allgemeinen von der Labilität des Toxins ab. Wir haben bereits gelegentlich der Resistenz des Staphylokokkentoxins gegen äussere Einflüsse auf diesen Punkt näher hingewiesen. Eine Konstanz des Abbaues durch Lagern, wie sie für das Diphtherietoxin bekannt ist, konnten wir nicht feststellen, wenn auch betont werden soll, dass ein Uebergang in ungiftige Modifikationen auch hier beobachtet werden kann, doch sind die Verhältnisse bei den einzelnen Toxinen desselben und verschiedener Stämme völlig inkonstant ebenso wie beim Cholera- und Eltortoxin.

Das Konservieren flüssiger Gifte geschieht entweder durch Phenolzusatz (siehe oben) oder unter Toluol. Unter diesen Bedingungen gelingt es manchmal selbst nach Monaten (2—3) Toxine, abgesehen von einer nur geringen Abnahme der Giftigkeit, wirksam zu erhalten.

Trockene Toxine (über Darstellung siehe oben) scheinen beträchtlich haltbarer zu sein als flüssige.

g) Wirksamkeit auf verschiedene Tiere bei verschiedener Applikation.

Nachdem wir durch eine grosse Anzahl von Versuchen festgestellt hatten, dass das Staphylokokkentoxin Kaninchen bei intravenöser Injektion akut oder chronisch zu töten vermag, gingen wir daran, die Wirksamkeit dieses Giftes für andere Versuchstiere bei verschiedener Art der Einverleibung zu studieren.

Zu unseren Versuchen verwendeten wir die meisten der gebräuchlichen Laboratoriumstiere.

In der nachfolgenden Tabelle V sind die Resultate zusammengestellt:

Tabelle V.

Tierart	Injektionsmodus	Menge ccm	Resultat
Kaninchen	Intravenös	0,5	† in 4 Min.
		0.1	† in 8 Std.
	Subkutan	3,0	† in 16 Std.
		1,0	† in ca. 24 Std.
		0,1	† in ca. 5 Tag.
	Peritoneal	4,0	† in 3/4 Std.
		3,0	† in 1 Std.
		1,0	† in ca. 18 Std.
	Zerebral	0,2	† in 4 Std.
		0,1	† in 11 Std.
		0,05	† in ca. 24 Std.
Meerschweinchen	Intravenös	1,0	† in 3 Min.
	Subkutan	0,1	† in ca. 16 Std.
	Peritoneal	0,5	† in ca. 10 Std.
		0,1	† in ca. 16 Std.



Tierart	Infektionsmodus	Menge ccm	Resultat
Maus	Peritoneal	0,5	† in ca. 6 Std.
		0,1	† in ca. 9 „
		0,05	† in ca. 24 „
	Subkutan	1,0	† in ca. 12 „
		0,5	† in ca. 12 „
		0,1	† in ca. 24 „
Ratte	Peritoneal	1,0	† in ca. 12 „
		0,5	† in ca. 16 „
		0,1	Lebt.
	Subkutan	1,0	† in ca. 16 Std.
		0,5	Lebt.
Taube	Intravenös	1,0	† in ca. 10 Std.
	Intramuskulär	1,0	† in 3 Tagen.
Katze	Intravenös	20	† in 12 Min.
		6	† in 3 Std.

Je nach der Wahl des Injektionmodus und der Tierspezies bewirkt das Staphylokokkentoxin verschiedene pathologische Veränderungen im Organismus des Versuchstieres und zwar entweder solche lokaler oder allgemeiner Natur.

α) Die lokalen Erscheinungen

treten am deutlichsten hervor, wenn man Kaninchen subkutan oder intramuskulär das Toxin injiziert.

Es war ja schon lange bekannt [Leber (l. c.), Ribbert (12) u. a.], dass die subkutane Injektion von lebenden oder abgetöteten Staphylokokkenkulturen Reizerscheinungen und Entzündungen bewirkt, Befunde, die später durch Versuche anderer Autoren [Klein (24), Lingelsheim (l. c.), Bender (25), Bender, Bochhardt u. Gerlach (26), Björksten (27)] eine Bestätigung und Erweiterung erfuhren.

Wir haben nun eine Reihe von Tieren (Kaninchen) mit Toxin in Dosen von 0,1—0,2 ccm rein subkutan injiziert und feststellen können, dass die Tiere mit Abgeschlagenheit, Herabsetzung der Fresslust, Temperatursteigerungen schon innerhalb der ersten 24 Stunden auf die Injektion reagieren. Im weiteren Verlaufe tritt dann an der Injektionsstelle eine auffällige Veränderung der Haut auf, charakterisiert durch Haarausfall, Zunahme der Dicke der Hautpartie und teigige Konsistenz derselben. Die Veränderungen nehmen an Intensität immer mehr zu und zeigen eine Tendenz zum Fortschreiten in weitem Umkreise. Dabei verlieren die Tiere enorm (oft bis zur Hälfte) an Gewicht und gehen schliesslich unter Lähmungs- und kachektischen Erscheinungen zu grunde. Eine Nekrotisierung und Abstossung der erkrankten Hautpartie konnten wir nicht konstatieren.

Wenn man ungefähr am 3. Tage die erkrankte Stelle der Haut mit einem Schnitte spaltet, so fliesst reichlich seröse Flüssigkeit aus. Wir exzidierten zur histologischen Untersuchung derartige Hautpartien, nachdem wir die Versuchstiere am dritten Tage nach der Injektion — um postmortale Veränderungen tunlichst auszuschalten, — durch Chloroform getötet hatten, und übertrugen die Stückchen in 5 proz Formol.



Schnitte, nach Paraffineinbettung angefertigt, zeigten folgende Veränderungen (vgl. Fig. 1 der Tafel):

Das Stratum corneum ist oft auf grosse Strecken hin abgehoben, die dadurch entstandenen Spalten sind mit feinsten krümeligen Massen erfüllt, in welchen nur sehr spärliche polynukleäre Leukozyten sich finden. Die tieferen Epithellagen zeigen bis auf wenige hier und da eingeschaltete Leukozyten keine pathologischen Veränderungen. Auch an den Haarbälgen lassen sich keine nennenswerten Abweichungen von der Norm feststellen, nur hier und da findet sich zwischen Haarbalg und Haarschaft ein etwas grösserer Zwischenraum. Ausser dieser Lockerung des Zusammenhanges ist histologisch kein Anhaltspunkt nachweisbar, auf den der Haarausfall zu beziehen wäre. Diese letzte Erscheinung könnte als ein Teilsymptom der entzündlichen ödematösen Durchtränkung der Haut überhaupt aufgefasst werden. Die Durchtränkung spricht sich nicht nur im subepithelialen Stratum, sondern auch im ganzen subkutanen Bindegewebe aus und reicht bis in die Muskellage hinein.

Die Bindegewebszüge sind in ihre einzelnen fibrillären Elemente aufgelöst und auseinandergedrängt. In den Zwischenräumen finden sich neben hier und da verstreuten, mit Eosin nur zart gefärbten krümeligen Gerinnseln, sehr reichliche polynukleäre Leukozyten mit sogenannten amphophilen Granulationen neben roten Blutkörperchen. Die Gefässe, besonders, die präkapillaren, sind prall gefüllt und dilatiert. Perivaskuläre Infiltrate sind nur an wenigen Stellen nachweisbar; sie bestehen ausschliesslich aus polynukleären Leukozyten, von denen einzelne noch in der Gefässwand zu sehen sind (Emigrationserscheinung). Mikroorganismen sind an keiner Stelle nachweisbar.

Es war also hier unter dem Einfluss der gesetzten Schädigung zu einem ungewöhnlich mächtig ausgebildeten entzündlichen Oedem mit reichlicher Emigration von weissen und Diapedese von roten Blutkörperchen unter gleichzeitiger, an völlige Destruktion grenzender Auflockerung des kutanen und subkutanen Bindegewebes gekommen.

An den inneren Organen liessen sich keinerlei Veränderungen nachweisen, desgleichen erschien auch die unter der Injektionsstelle gelegene Partie der Muskulatur ohne auffällige Veränderungen. Um eventuelle Veränderungen der Muskelsubstanz durch das Staphylokokkentoxin nachzuweisen, wurde Kaninchen nach Freilegung eines Oberschenkelmuskels durch Hautschnitt und Abpräparieren der Faszie 0,1 ccm Gift in die Muskelsubstanz selbst injiziert, die durchtrennte Haut wieder genäht und das Tier weiter beobachtet. Schon nach 24 Stunden zeigte es sich, dass die Extremität gebrauchsunfähig geworden war, und der Oberschenkelumfang gegenüber der unbehandelten nicht unbeträchtlich zugenommen hatte. Auch hier zeigte die Gegend der Injektionsstelle eine etwas teigige Konsistenz. Das Tier wurde ebenfalls nach 3 Tagen durch Chloroformieren getötet, die Haut von der Extremität abpräpariert, eine entsprechende Partie des veränderten Muskels exzidiert und in 5 proz. Formol fixiert.

Beim Durchschneiden des Muskels quoll eine leicht rötlich gefärbte Flüssigkeit aus den Schnittflächen hervor.



Paraffinschnitte boten folgendes Bild (vergl. Figur 2 der Tafel): Das intermuskulare Bindegewebe erschien stark aufgelockert, reichlich von Leukozyten und Erythrozyten infiltriert, wodurch die einzelnen Muskelfasern auseinander gedrängt erschienen. Auch hier sind perivaskuläre Infiltrate, besonders in der Nähe grösserer Venenstämmchen vorhanden. Die Muskelfasern selbst sind gleichfalls hochgradig verändert. Zumeist zeigen sie spindelige Auftreibungen, innerhalb welcher jedoch die Querstreifung deutlich sichtbar ist. Die Längsstreifung ist durch ein leichtes Auseinanderweichen der Muskelfibrillen besonders stark ausgeprägt. Besonders auffallend sind jedoch reichliche Kontinuitätstrennungen im Verlaufe der einzelnen Muskelfasern, die stellenweise so häufig sind, dass in einzelnen Partien der Präparate die Muskelfasern nur aus kurzen Schollen sich zusammensetzen, die durch weite Spalträume von einander getrennt sind. Die Kontinuitätstrennung betrifft nur die kontraktile Substanz, so dass die einzelnen Fragmente zumeist noch durch die zarte Muskelscheide mit einander in Verbindung stehen. An der grössten Mehrzal der Fragmente ist Längs- und Querstreifung deutlich erhalten. Die Rissstellen sind meist unregelmässig zackig. Nur hier und da sind einzelne Fragmente ohne wahrnehmbare Struktur, homogen, wie verquollen. Die Muskelkerne sind herdweise vermehrt und reihenförmig angeordnet.

Es findet sich demnach in der Muskulatur, ausser dem der Hautveränderung analogen entzündlichen Prozess, eine auffallende Fragmentation der einzelnen Muskelfasern, deren Zustandekommen wohl in der Weise erklärt werden kann, dass infolge der ödematösen Durchtränkung eine Schädigung der kontraktilen Substanz eingetreten ist, so dass bei Inanspruchnahme derselben (z. B. agonale Kontraktionen) es zu Abreissungen gekommen ist. Auch an derart verendeten Tieren liessen sich keinerlei pathologische Veränderungen an den inneren Organen feststellen.

Bei peritonealer Injektion lassen sich an der Serosa keinerlei auffällige Veränderungen nachweisen, obwohl die Tiere, je nach der Menge und Wirksamkeit des Toxins, immerhin erst 6—24 Stunden nach der Injektion zugrunde gehen.

β) Die allgemeinen Erscheinungen

äussern sich speziell bei Kaninchen und Katzen nach intravenöser Injektion des Toxines in grösseren Mengen, 2—5 ccm, sehr rasch und intensiv.

Die Tiere kauern bald nach der Injektion zusammen, die Atmung wird angestrengt und etwas beschleunigt; es folgen Paresen der vorderen, dann der hinteren Extremitäten, die rasch in Lähmungen übergehen. Die Atemfrequenz nimmt weiter zu, der Atemrhythmus wird unregelmässig. Dabei treten Streckkrämpfe der gesamten Körpermuskulatur, Opisthotonus auf und das Tier verendet nach einigen Minuten post injectionem meist unter einem lauten Schrei.

Aehnliche Symptome beschrieben auch Rodet und Courmont (l. c.), Salvioli (28), Kraus und Pribram (l. c.) nach Injektion von Staphylokokkenbouillonkulturen oder -Giften.

Der Obduktionsbefund eines solchen ganz akut eingegangenen Tieres ergibt ausser einer oft beträchtlichen Blähung des Herzens (bei flüssigem



Inhalte) ebenso wie die mikroskopische Untersuchung der Organe einen völlig negativen Befund. Wählt man Giftdosen, die erst nach einem gewissen Inkubationsstadium wirken, dann ist das Krankheitsbild in seinen einzelnen Phasen viel deutlicher ausgeprägt und finden sich auch wesentliche pathologisch-anatomische Veränderungen an einzelnen Organen des Versuchstieres, worüber verschiedentliche Mitteilungen von Mösny und Marcana (29), S. Wolf (l. c.), besonders aber von Neisser und Levaditi (30), Neisser und Lipstein (31), Neisser und Wechsberg (l. c.), Sander (31) und Saltykow (32) bekannt sind.

Wir lassen einige diesbezügliche Versuche in extenso aus unseren Protokollen folgen:

Versuch 25 vom 22. 4. 08. Katze 1800 g.

11 Uhr 2 Min. 8 ccm Toxin in die Jugularis (keine Narkose!).

11 Uhr 6 Min. Legt sich auf die Seite, Lähmung des rechten Hinterfusses, angestrengte Atmung.

11 Uhr 17 Min. Plötzliches Auftreten terminaler Atmung.

11 Uhr 22 Min. Exitus letalis **(20 Minuten nach der Injektion).**

Sektionsbefund: Am Herzen keine sichtbaren Veränderungen, rechter Ventrikel mit flüssigem Blut gefüllt, linker leer. Lunge etwas hyperämisch, lufthaltig, am Durchschnitt etwas schaumige Flüssigkeit entleerend. Leber blutreich, Niere und Milz von normalem Aussehen.

Die histologische[1]) Untersuchung der Organe ergab an mit Hämalaun-Eosin gefärbten Paraffinschnitten:

a) Herz: Zwischen einzelnen Muskelfasern ganz spärliche kleine Blutaustritte; an den Herzmuskelfasern selbst keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

b) Lunge: Die Kapillaren in den Alveolarsepten strotzend mit Blut gefüllt, geschlängelt. An mehreren Stellen und zwar fast ausschliesslich um grössere Gefässe sind beträchtliche frische Blutaustritte zu sehen, in deren Bereich dann der Querschnitt des Blutgefässes, dessen Endothelien hier verquollen und abgehoben erscheinen, sichtbar ist. Die Alveolen sind normal.

c) Leber: Sehr blutreich, besonders in der Peripherie; leichte Rundzellenanhäufung im interlobulären Bindegewebe (Toxinwirkung??). Die Leberzellen sind in ihrem Plasma deutlich grob granuliert, stellenweise von kleinen Vakuolen durchsetzt (Fetttröpfchen), die Kerne durchweg gut erhalten.

d) Niere: Der Grenze der Mark- und Rindensubstanz entsprechend im Verlaufe der Markstrahlen sind die Blutgefässe prall mit Blut gefüllt; stellenweise liegen auch ausserhalb der Gefässe Blutkörperchen im Gewebe. Es hat den Anschein, als wenn in mehreren präkapillaren Gefässen das Lumen durch vollständig hyaline Massen auf längere Strecken hin verlegt wäre. Die Harnkanälchen, die deutlich sichtbar und mit granulierten Epithelien ausgestattet sind, enthalten keine Zylinder.

e) Milz: Vielleicht etwas blutreicher.

Versuch 26 vom 23. 4. 08. Katze 1750 g.

10 Uhr. 6 ccm Toxin in die Jugularis (keine Narkose!). Bald nach der Injektion Lähmung der hinteren Extremitäten. Dyspnoe, blutig tingierter Schleim vor dem Maule, Krämpfe.

10 Uhr 45 Min. Exitus letalis **(45 Minuten nach der Injektion).**

1) Für die vielfache Unterstützung bei der Deutung der gewonnenen Resultate bin ich Herrn Dozent Dr. R. Maresch zu grossem Danke verpflichtet.



Sektionsbefund: Der Herzbeutel, breit vorliegend, entleert beim Anschnitt reichlich gelblichrote Flüssigkeit. Das Herz, besonders der rechte Ventrikel, stark gebläht und mit zahlreichen punkt- bis stecknadelkopfgrossen, scharfbegrenzten, roten Flecken bedeckt. Beide Ventrikel enthalten flüssiges Blut. An der parietalen Pleura vereinzelte dunkelrote Punkte. Die Lungen erscheinen stark gebläht, dunkler rötlich verfärbt, blutreich, entleeren am Durchschnitte geringe Mengen schaumiger Flüssigkeit. In der Trachea mässig reichlicher rötlicher Schaum. Leber blutreich. Milz und Niere ohne auffallende Veränderungen.

Histologischer Befund: a) Herz: Im Myokard und subepikardial mächtige Blutaustritte und schwerstes Oedem. Die Muskelfasern erscheinen dadurch weit auseinandergedrängt. Das Epikard ist an einzelnen Stellen durch ödematöse resp. blutige Massen abgehoben und zerrissen.

b) Lunge: Die kleinen Gefässe in den Alveolarsepten sind prall mit Blut gefüllt; an einzelnen Stellen Blutaustritte; die Alveolen hie und da mit schwach färbbaren homogenen Massen erfüllt (Oedem!).

c) Milz: Kein abnormaler Befund.

d) Leber und Niere entgingen aus Versehen der Untersuchung.

Versuch 28 vom 1. 5. 08. Katze 1250 g.

8 Uhr 35 Min. 5 ccm Toxin in die Jugularis (keine Narkose!).

8 Uhr 40 Min. Deutliche Schwäche beim Gehen; Erbrechen.

8 Uhr 42 Min. Liegt auf der Seite; starke Dyspnoe; Kontraktur an beiden hinteren und an der rechten vorderen Extremität und der linksseitigen Halsmuskulatur.

8 Uhr 49 Min. Schaum vor dem Maule; Atmung sehr angestrengt, geringe Reaktion auf äussere Reize; linke Pupille etwas weiter als die rechte.

9 Uhr. Paresen der vorderen Extremitäten.

9 Uhr 15 Min. Dyspnoe geringer; das Tier hat sich aufgerichtet, geht schwankend kurze Strecken, legt sich dann wieder. Dieser Zustand bleibt bestehen bis

10 Uhr 50 Min. Plötzlich starke Dyspnoe, Krämpfe der gesamten Muskulatur kurz darauf terminale Atmung.

10 Uhr 55 Min. Exitus letalis (140 Minuten nach der Injektion).

Die sofort vorgenommene Sektion ergibt: Bei Eröffnung der Pleurahöhle der Herzbeutel breit vorliegend, prall gespannt, mit reichlicher dunkelgelber Flüssigkeit erfüllt. Der rechte Ventrikel ist stark gebläht, an der Oberfläche mit zahlreichen, stecknadelkopfgrossen, isolierten hellroten Flecken übersät, der linke kaum dilatiert, aber fast in toto blutig suffundiert. An den Vorhöfen ebenfalls kleine und grössere Blutungen sichtbar. (Das im Herzen befindliche, flüssige Blut wird mittels Pipette entnommen, sofort zentrifugiert und schied, derart geprüft, klares, nur ganz schwach rot gefärbtes Serum ab.)

Die linke Lunge in grosser Ausdehnung tief dunkelrot, mässig lufthaltig, am Durchschnitt mässig reichliche Mengen schaumiger Flüssigkeit entleerend. Die rechte Lunge hellrötlichviolett, an einzelnen Stellen zirkumskript von dunkelroter Farbe, mässig lufthaltig, entleert am Durchschnitt nur ganz geringe Mengen schaumiger Flüssigkeit. In der Trachea reichlicher Schaum.

Die Leber von normaler Grösse, sehr blutreich. Die Nieren entsprechend gross, Kapsel leicht abziehbar; an der Oberfläche vereinzelte kleinste, hellrote Pünktchen zu sehen. Am Durchschnitt normales Aussehen. Milz vielleicht etwas blutreicher, sonst normal.

Histologischer Befund: a) Herz: Subepikardial und im Epikard ziemlich ausgedehnte Blutungen, die viel spärlicher auch im Myokard über dem ganzen Herzen ausgebreitet sind.



b) Lunge: Sehr blutreich, die Kapillaren in den Alveolarsepten geschlängelt und strotzend mit Blut gefüllt; reichliche Blutaustritte um die Gefässe, deren Endothelien verquollen und abgehoben sind. In der Nähe dieser Blutungsherde sind auch die Alveolarsepten mit Blut erfüllt.

c) Leber: Besonders im Zentrum der Leberläppchen erscheinen die Leberzellen weit auseinander gedrängt und die Kapillaren strotzend mit Blut erfüllt.

d) Niere: In der obersten Schicht der Kortikalis reichliche Blutaustritte, in den Harnkanälchen zahlreiche hyaline Zylinder.

e) Milz: Nichts abnormales.

Ganz ähnliche Befunde konnten wir auch bei nach intravenöser Toxininjektion verendeten Kaninchen erheben. Es schien sogar im allgemeinen, als wenn die pathologischen Veränderungen an der Niere bei dieser Tierspezies besonders deutlich ausgeprägt wären. Veränderungen an der Darmschleimhaut, den Gefässwänden oder am Gehirn, liessen sich nicht feststellen.

Die folgenden Versuche[1]) sollen nun weitere Aufschlüsse über den Angriffspunkt der Toxinwirkung bringen (Salvioli, Kraus und Pribram l. c.). Sie wurden durchweg an Katzen durchgeführt.

Kurarisierte künstlich geatmete Katzen, deren Karotis bei geöffnetem Thorax mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung steht, reagieren auf die intravenöse Injektion grösserer Dosen Toxins einerseits mit baldiger bedeutender Drucksenkung, andererseits beobachtet man wenige Minuten nach der Injektion, dass die Lunge, welche früher ausgiebige Exkursionen machte, nun in halber Inspirationsstellung stehen bleibt. Diese Starrheit der Lunge ist nur durch Zuführung eines kräftigeren Luftstromes zu überwinden. In diesem Stadium zeigen sich bei starker Blähung des rechten Herzens kleine Pulse an der Karotis, die sich auch bei vermehrter Luftzufuhr nicht vergrössern. Sofort nach Verstärkung der künstlichen Atmung ist eine vorübergehende kurze Drucksteigerung wahrzunehmen, doch bald darauf zeigt die Kurve einen langsamen aber stetigen Abfall des Druckes.

Versuch 21 vom 1. 4. 08. Katze, 2400 g, Kurare, Karotis mit dem Hg-Manometer verbunden, offener Thorax.

11 Uhr 50 Min. 10 ccm Toxin in die Jugularis (Dauer der Injektion 22 Sek.) bewirkt sofortige starke, aber nur ganz kurz dauernde Drucksenkung. Herz mässig gebläht, Ausschläge des Hg-Manometers stark vergrössert.

11 Uhr $52^1/_2$ Min. Der bisher zur Norm zurückgekehrte Druck beginnt zu sinken; die Lungen werden kaum aufgeblasen.

11 Uhr 53 Min. Verstärkung der künstlichen Atmung, geringer Druckanstieg bei kleinen Pulsen. Starke Blähung des rechten Herzens.

11 Uhr 54 Min. Absinken des Druckes, der um

12 Uhr 2 Min. die Abszisse erreicht. Der linke Ventrikel schlägt regelmässig, der rechte scheint zu stehen. Die Blähung des Herzens hat abgenommen (Lungenödem, Herzblut flüssig).

Ganz ähnliche Erscheinungen treten ein, wenn vor der Injektion eine Ligatur der Hirnarterien vorgenommen wird.

1) Ich bin Herrn Prof. Dr. J. Rothberger für die vielfache Unterstützung und Anleitung bei den folgenden Versuchen zu grossem Danke verpflichtet.



Versuch 22 vom 3. 4. 08. Katze, 2400 g, Kurare, Karotis mit dem Hg-Manometer verbunden, offener Thorax.

12 Uhr 13 Min. Ligatur der Hirnarterien, darauf stärkerer, länger anhaltender Druckanstieg.

12 Uhr 35 Min. 8 ccm Toxin in die Jugularis (Dauer der Injektion $11^1/_2$ Sek.), vorübergehende Drucksenkung.

12 Uhr 38 Min. Künstliche Atmung deutlich verschlechtert, beginnende Drucksenkung.

12 Uhr $38^1/_4$ Min. Lungenventilation fast aufgehoben, die künstliche Luftzufuhr wird stark vermehrt, Druck bleibt auf der erreichten Höhe.

12 Uhr 43 Min. Arter. pulmon. stark gebläht, Herz klein, langsam beginnende Drucksenkung.

1 Uhr 4 Min. Druck fast paralytisch, Herz stark gebläht, sehr starke Pulsverlangsamung, die immer mehr zunimmt. Der Versuch wird abgebrochen. In der Druckkurve finden sich vereinzelte grössere Karotispulse.

Um die Herzaktion genauer zu studieren, wird ein analoger Versuch, jedoch mit Suspension der beiden Ventrikel angestellt, der nachstehendes Resultat ergab:

Versuch 23 vom 9. 4. 08. Katze, 2800 g, Kurare, Karotis mit dem Hg-Manometer verbunden und Ventrikelsuspension.

12 Uhr 27 Min. $8^1/_2$ ccm Toxin in die Jugularis (Dauer der Injektion 10 Sek.), macht vorübergehende kurze Drucksteigerung (zu rasche Injektion!) mit nachfolgender schwacher Senkung und neuerlichem Anstieg.

12 Uhr $30^1/_2$ Min. Exkursion der Lungen abgeschwächt (Atemschwankungen an der Kurve!), beginnende Drucksenkung. Die Ausschläge des linken Ventrikels vergrössert.

12 Uhr 31 Min. Verstärkung der künstlichen Atmung, kurzes Verweilen des Druckes auf gleicher Höhe.

12 Uhr 32 Min. Neuerliche Verstärkung der künstlichen Atmung, Drucksenkung stetig. Ausschläge des linken Ventrikels vergrössert, die des rechten verkleinert. Diese Verkleinerung nimmt bei starker Blähung des rechten Herzens konstant zu.

12 Uhr. Linker Ventrikel macht vergrösserte, aber weniger frequente Ausschläge.

12 Uhr. Druck auf die Abszisse abgesunken.

Aus den voranstehenden Versuchen geht also hervor, dass die Injektion des Staphylokokkentoxins in die Jugularis zuerst von einer Drucksenkung gefolgt ist. Im weiteren Verlaufe zeigt sich eine Stauung im kleinen Kreislauf, ausgedrückt durch die oft enorme Blähung des rechten Herzens bzw. sogar auch der Art. pulmonalis. Bewirkt scheint diese Zirkulationsstörung durch ein Hindernis in der Lunge zu sein, deren Expansionsfähigkeit öfter fast völlig aufgehoben erscheint.

In den allermeisten Fällen zeigen die Lungen derartiger verendeter Tiere schon makroskopisch eine beträchtliche Hyperämie und ödematöse Durchtränkung, ein Befund, der durch die mikroskopische Untersuchung sich bestätigt und erweitert (s. S. 234).

Die Tatsache, dass in einem gewissen Stadium der akuten Vergiftung die Lunge durch die ungeschwächt fortdauernde künstliche Ventilation nicht mehr aufgeblasen wird, sondern in halber Inspirationsstellung stehen bleibt, erinnert wohl an analoge Befunde, welche Grossmann (33) beim Studium des Muskarin-Lungenödems erhoben hat, doch wird es sich hier nicht um das Bestehen von Lungenschwellung und Lungenstarrheit im Sinne v. Basch's (34) handeln, sondern um eine Lungenstarre



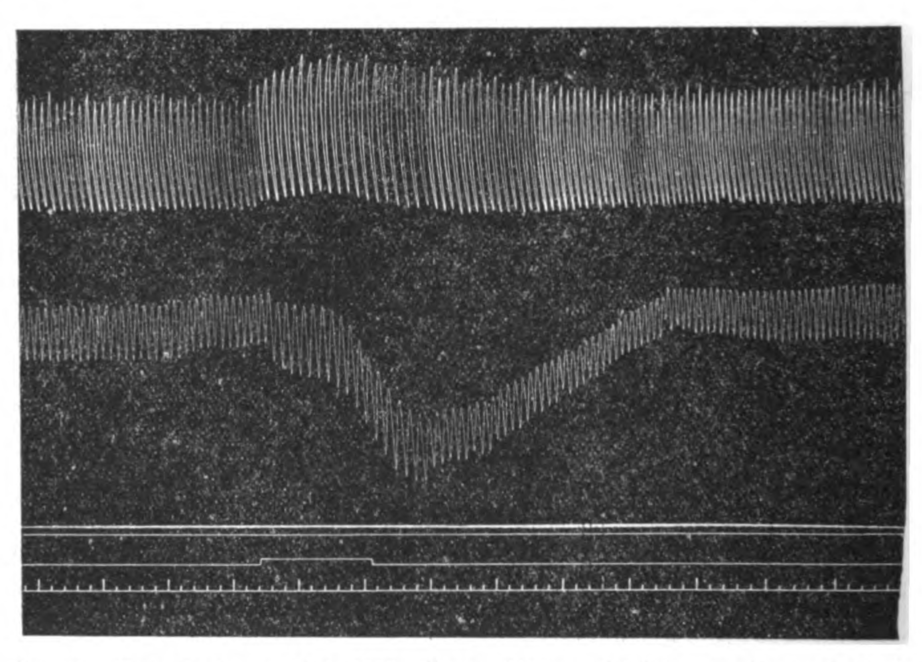
durch das innerhalb des Lungengewebes entstandene, auf Gefässveränderungen zurückzuführende primäre Oedem.

Wenden wir uns nun der Frage zu, welche Erscheinungen von Seiten des Blutdruckes auftreten, wenn dem Kreislaufe sowohl von der Karotis wie von der Jugularis abwechselnd herzwärts Toxin zugeführt wird.

Nachfolgend seien einige der diesbezüglich angestellten Versuche in extenso angeführt:

Versuch 3 vom 11. 1. 08. Katze, 3000 g, Herzplethysmograph, Medullotomie.

12 Uhr 12 Min. 1 ccm Toxin herzwärts in die Karotis ohne wesentlichen Einfluss auf den Druck.



Figur 1. Versuch 6 vom 25. 1. 1908. Katze, 2400 g. Injektion von 5 ccm Toxin in die rechte Jugularis. Oben die vom Herzplethysmographen gezeichnete Volumkurve des Herzens, darunter Blutdruck aus der Karotis.

12 Uhr 14 Min. 1 ccm Toxin herzwärts in die Jugularis gibt dasselbe Resultat.

12 Uhr 19 Min. 5 ccm Toxin herzwärts in die Karotis (Dauer der Injektion 10 Sek.) bewirkt länger dauernde Drucksteigerung mit Blähung des Herzens und Vergrösserung der Ausschläge des Plethysmographen.

12 Uhr 23 Min. 5 ccm Toxin herzwärts in die Jugularis (Dauer der Injektion 10 Sek.) hat rasch vorübergehende Drucksteigerung mit konsekutiver deutlicher Drucksenkung zur Folge; dabei mässige rasch vorübergehende Blähung des Herzens.

12 Uhr 28 Min. 10 ccm Toxin herzwärts in die Karotis (Dauer der Injektion 12 Sek.), darauf rasch vorübergehende Drucksteigerung und lange anhaltende Vergrösserung der Ausschläge an der Volumkurve.

12 Uhr 38 Min. 10 ccm Toxin herzwärts in die Jugularis (Dauer der Injektion 12 Sek.); unmittelbar darauf erfolgt Wogen des rechten Ventrikels, Druckabfall und Exitus letalis.



Versuch 6 vom 25. 1. 08. Katze, 2400 g, Herzplethysmograph, Medullotomie.

12 Uhr 15 Min. 5 ccm Toxin herzwärts in die Karotis (Dauer der Injektion 14 Sek.), während der Injektion Krämpfe, Blutdruckschreibung sistiert, Aenderungen an der Volumkurve infolge der Krämpfe.

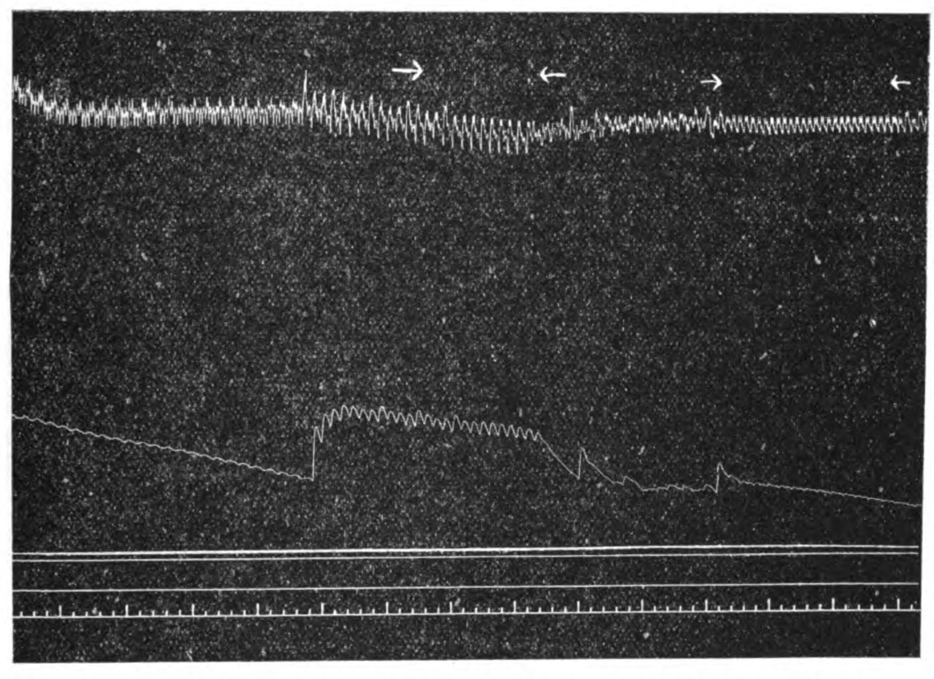
12 Uhr 16 Min. Bei gesteigertem Blutdruck sind die Herzausschläge an der Volumkurve vergrössert.

12 Uhr 17 Min. 20 Sek. 5 ccm Toxin herzwärts in die Jugularis (Dauer der Injektion $8^1/_2$ Sek.) bewirkt starke, aber rasch vorübergehende Drucksenkung; an der Volumkurve Vergrösserung der Ausschläge sichtbar (siehe Figur 1).

12 Uhr 19 Min. Injektion von Kurare auf der Höhe der Drucksteigerung führt zu starker Pulsbeschleunigung bei sinkendem Druck.

12 Uhr 21 Min. Das Herz bläht sich, Herzaktion wird sehr schwach, Drucksenkung unterbrochen von plötzlichen vorübergehenden Steigerungen (siehe Figur 2).

12 Uhr 24 Min. Exitus letalis.



Figur 2. Derselbe Versuch, 4 Minuten nach der Injektion. Herztätigkeit stark geschädigt, Druck gesunken. In einer Periode stark arhythmischer Herzaktion tritt eine plötzliche 17 Sekunden dauernde Drucksteigerung ein. Zwischen den Pfeilen (an der Volumkurve) ist die künstliche Atmung ausgesetzt.

In diesen beiden Versuchen hatte die intravenöse, bezw. intraarterielle Injektion dieselben Folgen, wie sie auch nach Injektion von El Tor-Toxin beschrieben worden sind. Auffallend erscheint dabei jedoch, dass die Drucksenkung nach Injektion in die Jugularis meist von keiner bedeutenden Blähung des Herzens begleitet ist (im Gegensatze zum El Tor-Toxin), so dass eine Schädigung des Herzens nicht ohne weiteres als Ursache der Drucksenkung angesehen werden kann. Dieser Schluss wird noch dadurch bekräftigt, dass man manchmal die Senkung nach Injektion in die Karotis beobachtet und dass sie in den noch zu beschreibenden

Versuchen am isolierten Herz- und Lungenkreislauf sehr wenig ausgesprochen war oder ganz fehlte. Kontrollversuche mit steriler Bouillon hatten auffallende Veränderungen in dem oben geschilderten Sinne nicht ergeben, wenn auch ganz geringe Drucksenkungen nach intravenöser Einführung grosser Mengen wahrgenommen werden konnten [s. a. Rothberger (35)].

Da nun die vergleichsweise Injektion in die Jugularis und die Karotis keine so klaren Ergebnisse geliefert hatte, dass man daraus ohne weiteres den Sitz der Giftwirkung hätte erschliessen können, führte ich noch einige Versuche an dem nach Hering-Bock (36, 37) isolierten Herz- Lungenkreislaufe aus.

Die Versuchsanordnung wich von der von Hering angegebenen nur insoferne ab, dass die Autotransfusionskanüle mit einem Ventil versehen war, welches, von einer Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil unter konstantem, willkürlich eingestelltem Drucke gehalten, sogleich Blut austreten liess, wenn der Druck im isolierten Herz-Lungenkreislaufe die gewünschte Höhe überstieg und andererseits sich automatisch schloss, wenn der Druck unter das eingestellte Niveau absank. Das Ventil wurde gewöhnlich auf diejenige Druckhöhe eingestellt, welche den normalen Verhältnissen entspricht.

Die rechte Karotis wurde mit dem Hg-Manometer verbunden und in die rechte Jugularis eine Injektionskanüle eingeführt.

Versuch 15 vom 26. 2. 08. Katze 2700 g. Kurare, 0,025 Hirudin.

Druckregelung durch das Ventil, aus welchem insgesamt 40 ccm Blut abfliessen. Trotz Schluss des Ventiles fortdauernde Drucksenkung, unterbrochen von plötzlichen Druckschwankungen.

Der Druck hat sich auf etwa 35 mm Hg eingestellt. Dabei ist die Herzaktion regelmässig.

12 Uhr 25 Min. 2,5 ccm Toxin in die Jugularis injiziert (Injektionsdauer $5^1/_2$ Sekunden) führen zu vorübergehender Drucksenkung.

12 Uhr $31^1/_2$ Min. 2 ccm Toxin in die Jugularis injiziert (Injektionsdauer 5 Sekunden) rufen keinerlei Veränderungen hervor.

12 Uhr 34 Min. 2 ccm Toxin in die Jugularis injiziert (Injektionsdauer 3 Sekunden).

12 Uhr 37 Min. Plötzlicher Tod unter Druckabfall auf 20 mm Hg und „Wogen“ des Herzens.

Versuch 19 vom 13. 3. 08. Katze, 3500 g. Kurare, 0,025 Hirudin.

12 Uhr 12 Min. Bei eingeschaltetem Ventile, durch welches 22 ccm Blut abfliessen, tritt nach Abklemmung der Hirnarterien starke Drucksteigerung auf, die im wesentlichen bestehen bleibt.

12 Uhr 18 Min. Injektion von 2,0 ccm Toxin in die Jugularis (Injektionsdauer 3 Sekunden). Im Verlaufe von 5 Minuten sinkt der Druck langsam ab; in der 6. und 7. Minute tritt eine vorübergehende Steigerung des Druckes auf, die in der 10. Minute nach der Injektion

12 Uhr 28 Min., einer langsamen Senkung Platz macht und dann bis zur 15. Minute unverändert bleibt.

12 Uhr 33 Min. Plötzlicher Druckabfall mit starker Unregelmässigkeit der Herzaktion (plötzliche Druckanstiege).



12 Uhr 38 Min. (20 Minuten nach der Injektion) Exitus unter „Wogen“ der Kammern. Das Herzblut erweist sich als flüssig.

Die Versuche am eingeengten Kreislaufe legen den Gedanken nahe, auch hier wie beim Vibrio Nasik und El Tor eine direkte Herzwirkung des Toxins anzunehmen, denn es erscheint zweifellos, dass sich die unmittelbar zum Tode führenden Erscheinungen im Herz-Lungenkreislaufe abspielen.

Es ist aber vor allem sehr auffallend, dass alle bisher beschriebenen Toxine mit akuter Wirkung auch starke Hämotoxine enthalten, und es muss deshalb die Beteiligung dieser letzteren an der akuten Wirkung immer wieder diskutiert werden.

Aus den bereits angeführten histologischen Befunden zeigte sich, dass in den Organen schwere Blutungen auftreten, die sich sicherlich mit einer Schädigung der Gefässe allein nicht befriedigend erklären lassen, sondern auch zu der Annahme führen müssen, dass sich an den Blutzellen primär Vorgänge abspielen, die zu einer Destruktion dieser Elemente führen. Es gelang uns z. B. in der Niere (s. Versuche S. 232) eine Thrombose von Blutgefässen durch hyaline Massen nachzuweisen, deren Ursprung wir wohl auf den Zerfall von Blutzellen zurückführen müssen. Wenn wir auch nachweisen konnten, dass das Blut im Herzen akut eingegangener Tiere kaum eine Hämolyse aufweist — im Gegensatze zu Kaninchen, die nach intravenöser Injektion von Arachnolysin ebenfalls akut verenden, wobei das Blut fast völlig gelöst erscheint — so ist damit sicherlich eine primäre Schädigung der Blutelemente nicht ausgeschlossen.

B. Darstellung der Toxine aus Agarkulturen durch Extraktion.

Verschiedene Autoren (v. Lingelsheim l. c.) hatten beschrieben, dass man mit Hilfe bestimmter Extraktionsmethoden Gifte aus der Leibessubstanz der Staphylokokken gewinnen könne und es schien uns nun wichtig, ob die Darstellung eines akut wirkenden Toxins auf diesem Wege ebenfalls möglich sei.

Wir wählten verschiedene Methoden der Extraktion verbunden mit Autolyse und glauben, dass sich die kürzlich von Flexner (38) und von Kraus und Doerr (39) zur Darstellung von Meningokokkengiften angegebenen am besten eignet. Darnach werden 24—48 stündige Agarflaschenkulturen (1 Agarflaschenkultur entspricht etwa 30 Schrägagarkulturen) mit 10—15 ccm $^1/_{10}$ Normalsodalösung abgespült und dies Emulsion unter Toluol bei Zimmertemperatur oder am Eis autolysiert und gleichzeitig durch den Toluolzusatz sterilisiert. Darnach zentrifugiert man scharf und verwendet die möglichst klare überstehende Flüssigkeit.

Derart hergestellte Extrakte erwiesen sich bei intravenöser Injektion für Kaninchen ebenso toxisch wie die Filtrate von Bouillonkulturen (Tabelle VI).

Es gelingt jedoch nicht immer in Agarextrakten desselben Stammes das Vorhandensein von Giften gleicher Wirksamkeit festzustellen, sondern auch hier hängt die Toxinproduktion, resp. der Toxingehalt der Zelle von uns unbekannten Faktoren ab.



Tabelle VI.

Stamm	Menge ccm	Resultat
15	2,0	† nach 5 Minuten.
	1,0	† „ 5 „
	0,5	† „ 6 Stunden.
	0,1	† „ 14 „
16	2,0	† „ 1 Stunde.
	1,0	† „ 10 Stunden.
	0,5	Lebt.
31	3,0	† nach 8 „
	1,0	Lebt.

Ebenso wie van der Velde speziell für Leukozyten, so fanden Bail und Weil in Exsudaten, erzeugt durch pleurale oder peritoneale Injektion von Staphylokokken, allgemeinwirkende giftige Körper.

Diese Gifte dürften im Körper wohl in ähnlicher Weise entstehen wie solche, welche man durch Extraktion von Bakterienleibern vermittels Körperflüssigkeiten in vitro darzustellen vermag.

Wir haben nun ebenfalls die Giftwirkung von Exsudaten, die wir durch peritoneale Injektion von 1 Oese einer akuten toxinbildenden Kultur (Stamm 15) an Meerschweinchen erhalten hatten, geprüft und sind zu folgenden Resultaten gekommen:

2 ccm Exsudat, intravenöses Kaninchen Nr. 356, † nach 15 Minuten
1 „ „ „ „ „ 350, † „ 24 „

Es zeigt sich also, dass auch in Exsudaten akute Toxine enthalten sind, wenn auch nicht in so grossen Quantitäten wie in Bouillonkulturfiltraten.

Dass die in den Exsudaten enthaltenen, ebenso wie aus den Agarkulturen gewonnenen Gifte identisch mit den löslichen Toxinen in Bouillonkulturen sind, geht aus später zu erwähnenden Versuchen hervor, die zeigen, dass derartige Gifte mit dem spezifischen Immunserum neutralisiert werden können.

C. Darstellung der Toxine in eiweissfreien und anderen Nährmedien.

Wir haben ebenfalls versucht, in diesem eiweissfreien Nährsubstrat Staphylokokkenstämme von sonst ausgezeichnetem Giftbildungsvermögen zu züchten und in der Kulturflüssigkeit Toxine nachzuweisen, doch fielen alle diesbezüglichen Versuche völlig negativ aus, was bei dem erhaltenen nur kümmerlichen Wachstum nicht anders zu erwarten stand.

Auch in Nährmedien, wie z. B. 1 pCt. Nutrose und 0,5 pCt. Kochsalz, konnten wir eine Toxinbildung nicht nachweisen, desgleichen nicht in 1proz. Peptonlösung.

Staphylokokken, in steriler Milch gezogen, bringen diese Nährboden bekanntlich zur Koagulation. Die überstehende gelblich verfärbte Flüssigkeit wirkt in Mengen von 0,1 ccm auf Kaninchenblut (1 ccm einer 5proz. Aufschwemmung) hämolytisch, aber auch in hohen Dosen (5 ccm intravenös für Kaninchen) nicht toxisch.



II. Das Staphylokokkenantitoxin.

Antitoxische Wirkung von Normalserum.

Dass die Staphylokokkenhämotoxine durch Normalserum neutralisiert werden, haben Versuche von Kraus und Clairmont (l. c.), Neisser (l. c.), Neisser und Wechsberg (l. c.) dargetan.

Ueber das diesbezügliche Verhalten des akut wirkenden Staphylokokkentoxins gibt die nachfolgende Zusammenstellung unserer Versuche Aufschluss:

Tabelle VII.

Normalserum	Menge des		Injektionsmodus	Resultat
	Serums ccm	Toxins ccm		
Pferd	1,0	1,0	Gemischt, sofort intravenös.	† nach 4 Stunden.
	0,5	1,0		† „ 20 Minuten.
	1,0	1,0	Gemischt, 1/2 Stunde bei 37°, dann	Lebt.
	0,5	1,0	Intravenös.	† „ 16 Stunden.
Ziegenbock	1,0	1,0	Gemischt, sofort intravenös.	† „ 11 Minuten.
	1,0	1,0	Gemischt, 1/2 Stunde bei 37°, dann intravenös.	† „ 5 Stunden.
Kaninchen	1,0	1,0	Gemischt, sofort intravenös.	† „ 40 Minuten.
	1,0	1,0	Gemischt, 1/2 Stunde bei 37°, dann intravenös.	† „ 3 „
Katze	1,0	1,0	do.	† „ 17 Minuten.
Huhn	1,0	1,0	do.	† „ 30 „
Mensch	1,0	1,0	Gemischt, sofort intravenös.	† „ 7 Stunden.
	0,5	1,0		† „ 45 Minuten.
	1,0	1,0	Gemischt, 1/2 Stunde bei 37°, dann intravenös.	Lebt.
Kontrolle	0,5	1,0		† „ 3 Tagen.
	0,1	1,0		† „ 4 Stunden.
	—	1,0	Intravenös.	† „ 14 Minuten.

Es lässt sich also auch für das Staphylokokkentoxin die neutralisierende Eigenschaft normaler Sera nachweisen, doch erscheinen hier nur hohe Dosen und meist erst nach einer gewissen Bindungszeit wirksam.

Aehnlich wie gegenüber dem Staphylokokkenhämotoxin enthalten normale Menschen- und Pferdesera den höchsten Antitoxingehalt.

Antitoxische und antiinfektiöse Wirkung des Immunserums.

Es liegen bereits so zahlreiche Arbeiten [Hericourt und Richet (40), Bonome l. c., Nanotti l. c., Viquerat (41), Kose (42), Capman (43), Parascandolo (44), Petersen l. c., Pröscher (45), van de Velde l.c., Mosny und Marcano l. c., Reichel (46), Mircoli (47), v. Lingelsheim, Kraus und Pribram l. c. u. a.] über diesen Gegenstand vor, dass eine wenn auch kurze Wiedergabe der schon bekannten Tatsachen hier zu weit führen würde. Wir wollen nur feststellen, dass in den einzelnen Mitteilungen Versuche erwähnt sind, die darauf hinzielten, entweder antitoxische oder aber antiinfektiöse Sera darzustellen, welche sowohl experi-



mentell wie praktisch gegen Staphylokokkenintoxikationen wie -infektionen wirksam sein sollten. Die von den einzelnen Autoren gewonnenen Resultate sind aber keineswegs einheitlich und auch deren Deutung führte zu ganz verschiedenen Auffassungen über die Wirkungsweise der Staphylokokken-Immunsera. Aus diesem Grunde wollten wir die ganze Frage behandeln, um so mehr als wir durch den Besitz stark toxisch wirkender Stämme in der Lage waren, neue Gesichtspunkte unseren Untersuchungen schon zugrunde zu legen.

Wir haben zweierlei Immunsera verwendet und wollen jedes einzelne der besseren Uebersicht halber gesondert besprechen.

A. Das rein antitoxische Immunserum.

Dasselbe wurde dargestellt durch längere Immunisierung eines Bockes (Nr. 30) mit bakterienfreiem Toxin aus Bouillonkulturen des Stammes 15. Vom 1. 2. bis 10. 4. 07 erhielt das Tier in Intervallen von 8—14 Tagen insgesamt 64 ccm Toxin, danach erfolgte am 26. 4. 07 der erste Aderlass.

Während das Serum vor Beginn der Immunisierung wie andere normale Bocksera kaum nennenswerte antitoxische Eigenschaften hatte, enthielt es nach der zweimonatigen Vorbehandlung nicht unbeträchtliche Mengen von Antitoxin, wie der nachfolgende Versuch mit dem homologen Toxin zeigt:

(Die Prüfung des beim Aderlass gewonnenen Serums wurde hier derart vorgenommen, dass zu je einer sicher eben noch akut tödlichen Dosis Toxin abfallende Mengen des Serums zugefügt und das Gemisch sofort Kaninchen intravenös injiziert wurde.)

1,0 Toxin	(Stamm 15)	+ 1,0	Serum Nr. 30	gemischt	sofort	intrav.	Kan.	Nr.	59	lebt.
1,0 „	„	+ 0,5	„ 30	„	„	„	„	„	106	lebt.
1,0 „	„	+ 0,1	„ 30	„	„	„	„	„	126	nach 3 Tg.
1,0 „	„	+ 0,05	„ 30	„	„	„	„	„	110	„ 6 Std.
1,0 „	„	+ 1,0	Normalbockserum		„	„	-	„	104	„ 4 „
1,0 „	„	+ 0,5	„	„	„	„	-	„	105	„ 10 Min.
			Kontrolle 1,0 „	Toxin	intravenös		-	„	503	n. ca. 12 Min.

Die Immunisierung wurde nun weiter fortgesetzt und der Bock erhielt während der Zeit vom 26. 4. bis 11. 6. 07 230 ccm Toxin subkutan; am 30. 6. erfolgte der zweite Aderlass, der ein allerdings nur wenig wirksames Serum lieferte. Zwischen 15. 7. und 11. 10. wurden 300 ccm Toxin injiziert, das Serum, gewonnen beim dritten Aderlass am 26. 10. erwies sich in seiner Wertigkeit noch besser. Dann erhielt der Bock am 15. 11. und 28. 11. nochmals je 75 ccm Toxin.

(Das Tier zeigte nur anfangs nach jeder Toxininjektion geringe Reaktionserscheinungen, ausgedrückt in verminderter Fresslust und unbeträchtlichen Temperatursteigerungen. Später wurden die selbst hohen Dosen [75 ccm Toxin] anstandslos ertragen, ohne in irgend einer Weise wahrnehmbare Wirkungen zu erzeugen.)

Am 11. 12. wurde der vierte Aderlass gemacht, der ein gut wirksames Serum lieferte, weshalb wir den Auswertungsversuch hier in extenso wiedergeben. (Die Prüfung erfolgte genau wie oben angeführt):



Vierter Aderlass.

Toxin		Serum			Kan. Nr.	
1,0 ccm Toxin (Stamm 15)	+ 0,5	Serum Nr. 30	gemischt sof. intrav.	Kan. Nr.	121	lebt.
1,0 „ „ „	+ 0,1	„ „ 30	„ „ „	„ „	248	„
1,0 „ „ „	+ 0,05	„ „ 30	„ „ „	„ „	207	„
1,0 „ „ „	+ 0,01	„ „ 30	„ „ „	„ „	261	„
1,0 „ „ „	+ 0,005	„ „ 30	„ „ „	„ „	344	nach 8 Min.
1,0 „ „ „	+ 0,001	„ „ 30	„ „ „	„ „	80	„ 7 „
Kontrolle: 1,0 ccm Toxin intravenös				„ „	36	„ 11 „

Ausser den erwähnten Versuchen mit dem homologen haben wir auch solche mit heterologen Staphylokokkentoxinen durchgeführt und sind zu gleichguten Resultaten gekommen, z. B.:

Toxin		Serum			Kan. Nr.	
2 ccm Toxin (Stamm 10)	+ 0,5	Serum Nr. 30	gemischt sof. intrav.	Kan. Nr.	319	lebt.
2 „ „ „	+ 0,1	„ „ 30	„ „ „	„ „	427	„
2 „ „ „	+ 0,05	„ „ 30	„ „ „	„ „	128	„
2 „ „ „	+ 0,01	„ „ 30	„ „ „	„ „	390	„
2 „ „ „	+ 0,005	„ „ 30	„ „ „	„ „	237	† nach 48 Std.
2 „ „ „	+ 0,001	„ „ 30	„ „ „	„ „	76	† „ 20 „
Kontrolle: 2 ccm Toxin Stamm 10				„ „	38	† n. ca. 14 Std.

Ebenso wie am Kaninchen durch die intravenöse Injektion kann man an der Maus bei peritonealer Injektion gleichfalls den Gemischtwert des Serums bestimmen.

Reichelfiltrate unter Toluol konserviert, wurden zuerst sorgfältig von jeder Spur Toluol befreit und dann an Mäusen peritoneal ausgewertet.

Auswertung des Toxins (Stamm 15).

Toxin		
1,0 cm Toxin peritoneal Maus	† nach	24 Stunden
0,5 „ „ „ „	† „	24 „
0,1 „ „ „ „	† „	24 „
0,05 „ „ „ „	† „	ca. 48 Stunden
0,01 „ „ „ „	lebt.	

Bestimmung des Mischungswertes in vitro.

Toxin		Serum		
0,1 ccm Toxin	+ 0,5	Serum 30 (viert. Aderl.)	gemischt sof. inj. periton. Maus	lebt.
0,1 „ „	+ 0,1	„ 30 „ „	„ „ „ „ „	„
0,1 „ „	+ 0,05	„ 30 „ „	„ „ „ „ „	„
0,1 „ „	+ 0,01	„ 30 „ „	„ „ „ „ „	„
0,1 „ „	+ 0,005	30 „ „	„ „ „ „ „	† nach ca. 24 Std.
0,1 „ „	+ 0,5	Normalbockserum	„ „ „ „ „	lebt.
0,1 „ „	+ 0,1	„	„ „ „ „ „	† nach ca. 24 Std.
Kontrolle: 0,1 ccm Toxin peritoneal			„	† „ „ 24 „

Ausser dem Gemischtwerte kommt für die Bewertung eines Serums auch die Fähigkeit, innerhalb des Organismus bei gleichzeitiger aber getrennter Injektion das Toxin zu neutralisieren, in Betracht, weil hier die „Avidität“ des Antitoxins zum Toxin eine ausschlaggebende Rolle spielt [Kraus und Doerr (48), Kraus und Schwoner (49) usw.]

Wir haben derartige Versuche mit unserem Staphylokokkenantitoxin ebenfalls durchgeführt und lassen die gefundenen Resultate für den ersten und vierten Aderlass folgen.

Erster Aderlass.

Toxin	Serum		Kan. Nr.	
1,0 ccm Toxin gleichzeitig getrennt	1,0 Serum Nr. 30	intravenös Kan. Nr.	40	lebt.
1,0 „ „ „ „	0,5 „ „ 30	„ „ „	67	† nach 3 Std.
1,0 „ „ „ „	1,0 Normalbockserum	„ „ „	134	† „ 1½ „
1,0 „ „ „ „	0,5 „	„ „ „	87	† „ 16 Min.
Kontrolle: 1,0 ccm Toxin		„ „ „	14	† „ 20 „

Vierter Aderlass.

Toxin			Serum					
1,0	Toxin, gleichzeitig getrennt	1,0	Serum	30	intravenös	Kan. Nr.	249,	lebt.
1,0	„ „ „	0,5	„	30	„	„ „	97,	lebt.
1,0	„ „ „	0,1	„	30	„	„ „	270,	lebt.
1,0	„ „ „	0,05	„	30	„	„ „	43,	† nach 2 Tagen.
1,0	„ „ „	0,01	„	30	„	„ „	114,	† „ 7 Std.
1,0	„ „ „	0,005	„	30	„	„ „	384,	† „ 10 Min.
	Kontrolle: 1,0 Toxin				„	„ „	317,	† „ 14 „

Wenn wir die hier bestimmten neutralisierenden Dosen mit denen, die für den Gemischtwert gefunden wurden, vergleichen, so ergibt sich ein beträchtlicher Unterschied. Während im Gemischtwerte das Serum (vierter Aderlass) noch in Mengen von 0,01 ccm die einfach letale Dosis Toxin neutralisiert, erfolgt bei gleichzeitiger aber getrennter Injektion eine Neutralisation erst durch 0,1 ccm, also die 10fach höhere Menge.

Das Gesetz der Multipla.

Bekanntlich besteht bei einer Reihe von Toxinen das Gesetz, dass auch die Multipla der einmal erhobenen einfach letalen Toxin- resp. der einfach neutralisierenden Antitoxinmengen sich neutralisieren.

Im Nachfolgenden sei einer der von uns angestellten Versuche wiedergegeben, bei welchem die in Multiplis neutralisierten Gemenge geprüft werden.

Toxin		Serum					
0,5 ccm Toxin	+ 0,025	Serum	30	Kaninchen	Nr.	340,	lebt.
1,0 „ „	+ 0,05	„	30	„	„	332,	„
2,0 „ „	+ 0,01	„	30	„	„	325,	„
3,0 „ „	+ 0,15	„	30	„	„	348,	„
4,0 „ „	+ 0,2	„	30	„	„	356,	„
5,0 „ „	+ 0,25	„	30	„	„	375,	„
10,0 „ „	+ 0,5	„	30	„	„	329,	„

Kontrollen:

0,5 Toxin intravenös	Kan. Nr.	267,	† nach 20 Min.
0,5 Toxin + 0,015 Serum 30 (5. Aderl.) gem. sof. injiziert	„ „	268,	† „ 35 „
0,5 „ + 0,025 „ 30 (5. „) „ „ „	„ „	269,	lebt.

Ganz andere Resultate erhält man, wenn Toxin und Antitoxin getrennt, aber gleichzeitig in Multiplis injiziert werden.

Es gelingt wohl die doppelte Toxindosis mit der 4fachen Serummenge (siehe früherer Versuch) zu neutralisieren, nicht aber die 4fache Toxindosis mit der 8fachen Serummenge.

Dieser Umstand erklärt sich wohl dadurch, dass die Inkubationszeit für das akut wirkende Toxin durch Anwendung sehr hoher Dosen wesentlich noch herabgedrückt wird. (Kaninchen, denen wir 20 ccm Toxin [10 letale Dosen für 5 Minuten] intravenös injizierten, starben oft innerhalb $^1/_2$—1 Minute.) Wenn auch die Technik sehr gut ausgebildet ist, so vergehen zwischen der einen und der anderen intravenösen Injektion doch immer 10—20 Sekunden und diese Zwischenzeit kann genügen, dass das zuerst injizierte Toxin schon an die empfindlichen Zellen herangetreten ist, bevor das Antitoxin nachkommt.

Von grosser Wichtigkeit ist die Bestimmung des

kurativen Wertes

eines Serums im Heilversuche.

Zu diesen Untersuchungen werden sowohl Meerschweinchen wie Mäuse herangezogen, die für das Staphylokokkentoxin zwar hochempfind-



lich sind, aber doch bei peritonealer und subkutaner Injektion erst nach längerer Zeit eingehen.

In den nachfolgenden Tabellen sind einige derartige Versuche zusammengestellt.

Auswertung des Toxines (Stamm 15) für Meerschweinchen.

(Die verwendeten Meerschweinchen hatten ein Gewicht von 300—350 g.)

2 ccm Toxin peritoneal	Meerschweinchen Nr.	6,	† nach 14 Stunden.
1 „ „ „	„ „	107,	† „ 48 „
0,5 „ „ „	„ „	111,	lebt.

Kontrolle: 2,0 ccm Toxin intravenös Kaninchen Nr. 308, † nach 17 Min.

Heilversuch.

(Die peritoneale Seruminjektion folgt 1/2 resp. 1 Stunde der peritonealen Toxininjektion.)

2 ccm Toxin perit.,	1/2 Std. später	3,0 ccm Serum 30 (3. Aderl.)	perit. Meerschw.	230, † n. 4 Std.
2 „ „ „	1/2 „ „	2,0 „ „ 30 „	„ „	282, † n. 4 „
2 „ „ „	1/2 „ „	1,0 „ „ 30 „	„ „	163, † n. 4 „
2 „ „ „	1 „ „	3,0 „ „ 30 „	„ „	94, † n. 4 „
2 „ „ „	1 „ „	2,0 „ „ 30 „	„ „	483, † n. 4 „
2 „ „ „	1 „ „	1,0 „ „ 30 „	„ „	19, † n. 4 „
2 „ „ „		3,0 „ Normalbockserum	„ „	14, † n. 4 „

(Der Gemischtwert dieses Serums betrug bei peritonealer Injektion für Meerschweinchen 0,1.)

Auswertung des Toxins (Stamm 15) für Mäuse.

1,0 ccm Toxin peritoneal,	† nach 24 Stunden.
0,5 „ „ „	† „ 24 „
0,1 „ „ „	† „ 24 „
0,05 „ „ „	† „ ca. 48 „
0,01 „ „ „	lebt.

Heilversuch.

(Die peritoneale Seruminjektion folgt 1/2 Std. resp. 1 Std. der peritonealen Toxininjektion.)

0,1 Toxin peritoneal,	1 Std. später	0,5 Serum 30 (4. Aderl.)	periton. Maus,	† nach 24 Std.
0,1 „ „	1 „ „	0,1 „ 30 „	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1 „ „	0,05 „ 30 „	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1 „ „	0,5 Normalbockserum	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1/2 „ „	0,5 Serum 30 (3. Aderl.)	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1/2 „ „	0,1 „ 30 „	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1/2 „ „	0,05 „ 30 „	„ „	† „ 24 „
0,1 „ „	1/2 „ „	0,5 Normalbockserum	„ „	† „ 24 „
	Kontrolle:	0,1 Toxin	„ „	† „ 24 „
		1,0 „ intravenös Kaninchen Nr. 392,		† „ 6 Min.

(Der Gemischtwert dieses Serums betrug bei peritonealer Injektion bei Mäusen 0,01.)

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Serum selbst in hohen Dosen weder bei Meerschweinchen noch bei Mäusen einen kurativen Effekt bewirkt, wenn das Toxin vorher peritoneal injiziert wurde. Die Resorption des Giftes muss demnach sehr bald erfolgen und dadurch rasch so schwere Läsionen lebenswichtiger Zellkomplexe verursacht werden, dass eine nachträgliche Antitoxinzufuhr deren Untergang nicht mehr verhüten kann.

Wenn man jedoch einen Applikationsmodus für das Toxin wählt, wo erfahrungsgemäss diese Resorption langsamer erfolgt, so ist es möglich auch kurative Effekte zu erzielen.

Die subkutane Injektion des Toxins mit nachfolgender peritonealer Einverleibung des Serums führt zum gewünchten Erfolg:



Auswertung des Toxins[1]).

2 ccm Toxin subkutan Meerschw. Nr. 422 † nach ca. 24 Stunden.
1,0 „ „ „ „ „ 135 † „ 3 Tagen.*
1 ccm Toxin intravenös Kaninchen † „ 11 Min.

Heilversuch.

(Der subkutanen Toxininjektion folgt 1/2 Stunde später die peritoneale Seruminjektion.)

Toxin		nach	Serum			Meerschw. Nr.	
2,0 ccm	Toxin subkut.	nach 1/2 Std.	1 ccm	Serum 30 (3. Aderl.)	perit.	Meerschw. Nr. 251	lebt.
2,0 „	„ „	„ 1/2 „	0,5 „	„ 30	„	„ „ 158	„
2,0 „	„ „	„ 1/2 „	0,1 „	„ 30	„	„ „ 298	„ *
2,0 „	„ „	„ 1/2 „	0,05	„ 30	„	„ „ 400	† n. 3 Tg.*
2,0 „	„ „	„ 1/2 „	1,0 „	Normalbockserum	„	„ „ 170	† n. 3 Tg.*

Auswertung des Toxins subkutan an Mäusen.

1 ccm Toxin (Stamm 15) subkutan Maus † nach 24 Stunden.
0,5 „ „ „ „ „ † „ 24 „
0,1 „ „ „ „ „ † „ 2 Tagen.
0,05 „ „ „ „ „ lebt.

Heilversuch.

Toxin		später	Serum			
0,5 ccm	Toxin subkutan	2 Std. später	1,0 ccm Serum 30	peritoneal	Maus	lebt.
0,5 „	„ „	2 „ „	0,5 „ „ 30	„	„	„
0,5 „	„ „	2 „ „	0,1 „ „ 30	„	„	† nach 2 Tagen.
0,5 „	„ „	2 „ „	0,05 „ „ 30	„	„	† „ ca. 30 Std.
0,5 „	„ „	1 „ „	0,5 „ „ 30	„	„	lebt.
0,5 „	„ „	1 „ „	0,1 „ „ 30	„	„	„
0,5 „	„ „	1 „ „	0,05 „ „ 30	„	„	† nach 40 Std.
0,5 „	„ „	1 „ „	0,01 „ „ 30	„	„	† „ ca. 20 Std.

Die Wirksamkeit des antitoxischen Serums auf die Infektion.

Es gelingt an Mäusen nicht, bei gleichzeitiger sofortiger peritonealer Injektion eines Gemisches von Agarkultur und antitoxischem Serum die tödlich verlaufende Infektion zu beeinflussen, und zwar weder die des homologen noch die der heterologen Stämme.

Meerschweinchen scheinen für den positiven Ausfall derartiger Versuche geeigneter.

Nach Auswertung der Kultur Stamm 15 fanden wir, dass die sicher letale Dosis für Meerschweinchen bei peritonealer Injektion 1/4 Oese Agarkultur beträgt.

Die Wirkung des homologen antitoxischen Serums im Mischungsversuch mit Agarkultur veranschaulicht nachstehende Zusammenstellung:

Kultur	Serum			Meerschw. Nr.	
1/4 Oese (Stamm 15)	+ 1,5 ccm	Serum 30 (4. Aderl.)	periton.	Meerschw. Nr. 555	lebt.
1/4 „ „	+ 1,0 „	„ 30	„	„ „ 684	„
1/4 „ „	+ 0,5 „	„ 30	„	„ „ 645	„
1/4 „ „	+ 0,1 „	„ 30	„	„ „ 740	† nach 48 Std.
1/4 „ „	+ 2,0 „	Normalbockserum	„	„ „ 698	† „ 24 „
1/4 „ „	+ 1,5 „	„	„	„ „ 695	† „ 24 „
Kontrolle: 1/4 Oese (Stamm 15)			„	„ „ 699	† „ 24 „

Wählt man Infektionsmengen, die auch nur das Doppelte der einfach sicher letalen Dosis betragen, so ist der Tod der Versuchstiere auch durch ein Vielfaches der früher wirksamen Serumdosis nicht aufgehalten.

1) Es muss bemerkt werden, dass die mit * bezeichneten Tiere an der Injektionsstelle über dem Proc. xyphoides mit Oedemen, Haarausfall reagierten, ähnlich wie die subkutan mit Toxin injizierten Kaninchen.



Bei Meerschweinchen scheint die präventive Seruminjektion gegen die nachträgliche Infektion mit lebenden Agarkulturen einen gewissen Schutz zu verleihen.

1,0 ccm Serum 30 periton. nach 24 Std. 1/2 Oese (Stamm 15) perit. Meerschw. Nr. 249 lebt.
0,5 „ „ 30 „ „ 24 „ 1/2 „ „ „ „ „ 739 „
0,1 „ „ 30 „ „ 24 „ 1/2 „ „ „ „ „ 94 † n. 24 Std.
1,0 „ Normalbockserum „ 24 „ 1/2 „ „ „ „ „ 735 † n. 24 „
0,5 „ „ „ 24 „ 1/2 „ „ „ „ „ 38 † n. 24 „
Kontrolle: 1/2 Oese peritoneal Meerschw. Nr. 740 † nach ca. 36 Stunden.

Heilversuche gegen Infektion.

Wir haben aus diesbezüglichen Versuchen mit dem Toxin ersehen, dass eine kurative Wirkung gegen die Vergiftung nur dann zu erzielen ist, wenn man für das Toxin schwierigere Resorptionverhältnisse als für das Antitoxin schafft.

Ganz ähnliche Beobachtungen könnten wir auch für die Heilversuche gegen Infektion feststellen. Es war ja nach der schwachen Wirkung des Serums gegen Infektion bei gleichzeitiger gemischter Injektion vorauszusehen, dass man noch viel schwerer einer manifesten Ausbreitung der Infektionskeime durch eine nachträgliche Serumgabe entgegentreten könne.

Tatsächlich bestätigten auch die Versuche an Mäusen und Meerschweinchen vollinhaltlich unsere Annahme: Weder nach 1 Stunde noch nach 1/2 Stunde post infectionem sind auch hohe intraabdominell injizierte Serumdosen imstande, die peritoneal gesetzte Infektion in ihrem weiteren Verlaufe zu hemmen.

Wählt man hingegen zur Infektion die Subkutis, so lassen sich bessere Resultate erzielen, ähnlich denen, die wir für die Heilversuche mit einem Toxin feststellen konnten.

3 Oesen (Stamm 15) subkutan nach 1/2 Std. 1,0 Serum 30 periton. Meerschw. Nr. 79 lebt.
3 „ „ „ „ 1/2 „ 0,5 „ 30 „ „ „ 328 „
3 „ „ „ „ 1/2 „ 0,1 „ 30 „ „ „ 244 † n. 2 Tg.
3 „ „ „ „ 1/2 „ 1,0 Normalbockserum „ „ 517 † n. 2 „
Kontrolle: 3 Oesen (Stamm 15) subkutan Meerschw. Nr. 511 † nach ca. 36 Std.

Nachtragsweise sei noch ein Versuch erwähnt, der zeigt, dass die in Exsudatflüssigkeiten, bewirkt durch Injektion von lebenden Staphylokokken, nachweisbaren Gifte gleichfalls durch das antitoxische Serum neutralisiert werden.

2 ccm Exsudat + 0,5 Serum Boch 30 gemischt sofort intravenös Kan. Nr. 427 lebt.
2 „ „ + 0,1 „ „ 30 „ „ „ „ „ 388 „
2 „ „ + 0,05 „ „ 30 „ „ „ „ „ 132 † nach 40 Min.
Kontrolle: 2 ccm Exsudat intravenös Kan. Nr. 329 † nach 20 Minuten.

B. Das Immunserum, dargestellt durch Bakterieninjektion.

Zur Gewinnung eines solchen Immunserums verwendeten wir gleichfalls einen Bock (Nr. 17), den wir im Zeitraum vom 23. 11. 07 bis 9. 1. 08 mit Agarkulturen[1]) (Stamm 15) subkutan vorbehandelten. Am 20. 1. erfolgt der 1. Aderlass.

1) Das Material wurde derart hergestellt, dass wir eine 24 stündige Agarfläche (etwa 16 Schrägagarkulturen) in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmten, mit 0,5 pCt. Phenol versetzten, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen liessen und dann die entsprechende Menge subkutan injizierten.



Die Prüfung des Serums auf seinen Antitoxingehalt ergab nachstehendes Resultat:

1,0 ccm Toxin	+ 0,5 Serum 17	gemischt sofort intravenös	Kan. Nr. 309	lebt.
1,0 „ „	+ 0,1 „ 17	„ „ „	„ „ 358	„
1,0 „ „	+ 0,05 „ 17	„ „ „	„ „ 306	„
1,0 „ „	+ 0,01 „ 17	„ „ „	„ „ 456	† nach 1 Std.
	Kontrolle: 1,0 ccm Toxin	„	„ „ 492	† „ 10 Min.

Die weitere Immunisierung verlief derart, dass der Bock in der Zeit vom 14.2.08 bis 9.4.08 40 Schrägagarkulturen subkutan erhielt, am 20.4. erfolgte der 2. Aderlass. Die Bestimmung des Mischungswertes des Serums ergab.

Zweiter Aderlass.

1,0 ccm Toxin	+ 0,5 Serum 17	gemischt sofort intravenös	Kan. Nr. 134	lebt.
1,0 „ „	+ 0,1 „ 17	„ „ „	„ „ 239	„
1,0 „ „	+ 0,05 „ 17	„ „ „	„ „ 410	„
1,0 „ „	+ 0,01 „ 17	„ „ „	„ „ 72	„
1,0 „ „	+ 0,005 „ 17	„ „ „	„ „ 131	† nach 4 Std.
1,0 „ „	+ 0,001 „ 17	„ „ „	„ „ 170	† „ 9 Min.

Wir müssen ohne weiteres zugeben, dass sich, wie ja durch den Nachweis der toxischen Natur von Bakterienextrakten zu erwarten stand, in dem Serum Antitoxine nachweisen lassen; ja noch mehr, es scheint das derart hergestellte Serum sogar wesentlich höhere Mischungswerte zu besitzen, wie das mit dem Kulturfiltrat gewonnene.

Der antitoxische Wert bei gleichzeitiger aber getrennter Injektion erscheint ebenfalls wesentlich höher als beim 1. Aderlass Bock 30, wenn er auch weit hinter dem Mischungswerte des Serums zurücksteht:

Erster Aderlass.

1 ccm Toxin gleichzeitig getrennt	1,0 ccm Serum 17	intrav.	Kan. Nr. 393	lebt.
1 „ „ „ „	0,5 „ „ 17	„	„ „ 350	„
1 „ „ „ „	0,1 „ „ 17	„	„ „ 391	† nach 4 Std. (nach 15 Min. Lähmungen).
Kontrolle: 1 ccm Toxin		intravenös	Kan. Nr. 70	† nach 4 Minuten.

Ebenso konnten wir in analoger Weise wie für das Serum des Bockes 30 die Gültigkeit des Gesetzes der Multipla feststellen.

Wichtig erschien nun noch die Frage der Serumwirkung gegenüber einer Infektion mit lebender Kultur.

Die Versuche wurden in vollständig gleicher Weise wie oben angestellt und die Resultate deckten sich völlig mit den früher gewonnenen.

Auch hier konnte durch die gleichzeitige peritoneale Injektion von Serum und Kultur bei Mäusen die Propagation der Infektionserreger und der Tod dieser Versuchstiere nicht aufgehalten werden, während bei Meerschweinchen die Resultate etwas günstiger ausfielen:

1/4 Oese (Stamm 15)	+ 2,0 Serum 17 (1. Aderl.)	periton.	Meerschw. Nr. 76	lebt.
1/4 „ „	+ 1,5 „ 17 „	„	„ „ 127	„
1/4 „ „	+ 1,0 „ 17 „	„	„ „ 377	† nach 3 Tag.
1/4 „ „	+ 0,5 „ 17 „	„	„ „ 133	† n. ca. 24 Std.
1/4 „ „	+ 2,0 Normalbockserum	„	„ „ 322	† n. ca. 24 Std.

Injiziert man Mäusen 8—24 Sekunden vorher das Serum (Nr. 17), so gehen die Tiere an der nachträglichen Injektion selbst mit der einfachen Dosis letalis des homologen (Nr. 15) oder heterologer Stämme zugrunde.



Meerschweinchen erweisen sich auch hier als geeignetere Versuchsobjekte, da sie durch hohe präventive Seruminjektionen ebenfalls zu schützen sind, wenn man nicht mehr als die doppelt letale Dosis lebender Kultur nachher injiziert.

Im grossen und ganzen lässt sich zweifellos feststellen, dass bei fast gleicher antitoxischer Kraft, das Serum Nr. 17 weit weniger gut die Infektion beeinflusst als das Serum Nr. 30.

Im Heilversuche gegen Infektion

wirkte unser durch Immunisierung mit Bakterien hergestelltes Serum im Allgemeinen noch schwächer als das rein antitoxische Serum.

Auch hier liessen sich bei gleichzeitiger peritonealer Injektion von Serum und Kultur weder Meerschweinchen noch Mäuse vor der Ausbreitung der tödlichen Infektion bewahren.

Während jedoch die peritoneale Einführung des antitoxischen Serums in hohen Dosen selbst noch nach einer Stunde die subkutane Infektion mit lebender Kultur zu koupieren vermochte, konnten wir mit dem Serum Nr. 17 einen solchen Erfolg nicht erzielen.

Desgleichen scheint auch der präventive Schutzwert geringer zu sein als beim antitoxischen Serum.

Schlusssätze.

1. Die Staphylokokken produzieren ein echtes lösliches Toxin, dessen Inkubationszeit nach der Applikation sehr variabel ist, bei intravenöser Injektion kann unter Umständen die Inkubationsperiode auf ein Minimum von wenigen Minuten herabgedrückt werden (akutes Toxin).

2. Wenn auch die Versuche mit intravenöser Injektion die Annahme einer direkten Herzwirkung nahelegen, so zeigen doch insbesondere die mikroskopischen Befunde an den Organen verendeter Tiere, dass von einer elektiven Wirkung auf das Herz nicht die Rede sein kann, sondern dass infolge der Toxininjektionen Veränderungen am Blute und an den kleinen Gefässen stattfinden, welch letztere, ziemlich gleichmässig über den ganzen Körper verbreitet, doch naturgemäss in unmittelbar lebenswichtigen Organen am raschesten zu folgenschweren Funktionsstörungen führen müssen. Injiziert man das Toxin in genügender Dosis in die Jugularis, so werden schon im kleinen Kreislaufe so schwere Veränderungen herbeigeführt, dass der Fortbestand der Zirkulation unmöglich wird: Verstopfung der Kapillaren, Stauung gegen das rechte Herz (enorme Blähung des rechten Ventrikels und der Pulmonalis), während das linke Herz fast leer schlägt; als Folge der Stauung Lungenschwellung, Lungenstarrheit, endlich Lungenödem. Globulöse Thromben, wie sie beim V. Nasik in der Lunge gefunden wurden, liessen sich zwar in der Lunge nicht finden, wurden aber in der Niere angetroffen und ihr Vorhandensein in der Lunge kann wohl als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden.

3. Die rasch und langsamer wirkenden Toxine sind keine verschiedenen giftigen Körper; durch geeignete Versuchsanordnung lassen sich leicht Uebergänge zwischen den beiden Extremen ermitteln. Ausserdem werden beide Toxinarten von dem spezifischen Immunserum neutralisiert.

4. Das in den Bakterienleibern enthaltene Gift lässt sich extrahieren und ist mit dem löslichen Toxin identisch.

5. Sowohl mit dem löslichen Toxin wie mit Baktereinleibern kann man durch Immunisierung Sera gewinnen, die antitoxische wie auch antiinfektiöse Eigenschaften besitzen.

Literaturverzeichnis.

1) Leber, Bericht des VII. internat. ophth. Kongresses. Heidelberg 1888. Ueber die Entstehung der Entzündung usw. Leipzig 1891. — 2) S. Wolf, Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 20. S. 375. — 3) Petersen, Bruns' Beiträge z. klin. Chir. Bd. 19. S. 363. — 4) v. Lingelsheim, Aetiologie und Therapie der Staphylokokkeninfektionen. Berlin-Wien 1900. — 5) de Christmas, Recherches expérimentales sur la suppuration. Paris 1888. Annal. Pasteur. 1888. — 6) Hoffa, Langenbeck's Archiv. Bd. 39. S. 273. — 7) Brieger und Fränkel, Berliner klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 11/12. — 8) Bonome, Riforma medica. Juli 1890. — 9) Nanotti, Annal. de microorg. Oktober 1891. Riforma medica. 1894. — 10) Rodet und Courmont, La Provence méd. 1891. S. 481. — 11) Roemer, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 51. — 12) Ribbert, Die pathol. Anatomie u. d. Heil. d. d. Staph. usw. Bonn 1891. — 13) van de Velde, La Cellule. 1894. Tome 10. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 11. Annales Pasteur. Bd. 10. — 14) Kraus und Clairmont, Wiener klin. Wochenschr. 1900, 1901. — 15) Neisser und Wechsberg, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 36. S. 299. — 16) Kraus und Pribram, Wiener klin. Wochenschr. 1906. — 17) Kraus und Russ, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1907. Bd. 45. — 18) Doerr, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 7. — 19) Kyes und Sachs, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 2—4. — 20) Morgenroth und Pane, Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1. — 21) Fermi und Pernossi, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1894. Bd. 15. — 22) Doerr, Das Dysenterietoxin. Fischer. Jena 1907. — 23) v. Eisler, zit. bei Kraus und Russ (17). — 24) Klein, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 22. British med. journ. 1897. — 25) Bender, 73. Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte in Hamburg. 1901. — 26) Bender, Bochhardt und Gerlach, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1901. Bd. 33. — 27) Björksten, Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Helsingfors. 1902. — 28) Salvioli, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 307. — 29) Mosny und Marcano, Semaine méd. 1894. S. 544. — 30) Neisser und Levaditi, Congr. internat. Paris 1900. — 31) Neisser und Lipstein, Handb. d. path. Mikroorg. Kolle-Wassermann. Bd. 3. — 32) Saltykow, Ziegler's Beiträge. Bd. 40. H. 1. — 33) Grossmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. — 34) v. Basch, Wiener med. Presse. 1888. Nr. 17, 23, 24. — 35) Rothberger, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 38. Zeitschr. f. experim. Pathol. 1907. Bd. 4. — 36) Hering, Pflüger's Archiv. Bd. 72. S. 163. — 37) Bock, Archiv für experim. Path. Bd. 41. S. 151. — 38) Flexner, Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1907. Bd. 43. — 39) Kraus und Doerr, Wiener klin. Wochenschr. 1908. — 40) Hericourt und Richet, Compt. rend. de l'acad. de science. 1888. Bd. 107. S. 750. — 41) Viquerot, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 18. S. 483. — 42) Kose, Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 19. — 43) Capman, Semaine méd. 1896. — 44) Parascandolo, Wiener klin. Wochenschr. 1897. — 45) Pröscher, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 21. Bd. 34. Deutsche med. Wochenschr. 1903. — 46) Reichel, Langenbeck's Archiv. 1891. Bd. 24. — 47) Mircoli, Gazz. degli osped. 1894. Nr. 20. Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 24. — 48) Kraus und Doerr, Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 46. — 49) Kraus und Schwoner, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1908. Bd. 1. — 50) Maldagne, Arch. internat. de pharmacodyn. 1908. Bd. 18.



XXI.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus, zurzeit stellvertr. Direktor: Prof. Dr. Th. Brugsch).

Ueber die Beziehungen des erhöhten Blutdrucks zu physikalischen Zustandsänderungen des Blutes.

Von

Kurt Kleberger,

Assistenzarzt.

Man kann sich nach Nicolai (Die Mechanik des Kreislaufs in Nagel's Handbuch der Physiologie des Menschen) den Blutdruck nach den verursachenden Kräften in drei Teile zerlegt denken:

1. den hydrostatischen, d. i. den durch die Schwere der Flüssigkeitssäule bedingten Druck;
2. den durch Einwirkung von aussen erzeugten Druck (den hydraulischen Druck);
3. den hydrodynamischen Druck, d. i. die Summe der kinetischen Energie, die durch die in Bewegung versetzte Flüssigkeitsmasse auf andere Massen ausgeübt wird.

Der hydrodynamische Druck fällt bei Betrachtung der Verhältnisse des Körperkreislaufs wenig ins Gewicht, da die kinetische Energie des in Bewegung befindlichen Blutes sehr gering ist im Verhältnis zu den anderen, den Blutdruck beeinflussenden Faktoren.

Der hydrostatische Druck hat einen gewissen Einfluss auf die Druckverhältnisse. Man muss ihn, je nach den Bedingungen der Untersuchung, in die Berechnung einbeziehen.

Die wichtigste Komponente ist der hydraulische, der durch die Tätigkeit des Herzens erzeugte Druck. Das Herz wirft Blut in die Arterien. Dadurch müssen die Arterienwände, da sie nicht starre Röhren sind, in Spannung versetzt werden. So bezeichnen wir denn nach Nicolai als Blutdruck die vom Herzen erzeugte, durch das Blut übertragene Wandspannung der Arterien. Diese wird bedingt durch die Elastizität der Gefässwandung, das heisst ihren Gehalt an elastischen Fasern und den Tonus ihrer Muskulatur und durch den Füllungszustand der Arterie. Dieser hängt ab von der Menge des vorhandenen Blutes und dem Verhältnis zwischen Zufluss und Abfluss. Für den Zufluss ist das Schlagvolumen und die Frequenz des Herzschlags massgebend, für den Abfluss der Widerstand, den das Blut in den kleinen Gefässen und Kapillaren findet, und der durch stärkere oder geringere Konsistenz des Blutes vermehrt bzw. vermindert wird.



Da der Blutdruck im menschlichen Körper von so vielerlei Faktoren abhängig ist, so muss er durch die Verrichtungen und Einwirkungen des täglichen Lebens dauernden Schwankungen unterworfen sein. Diese entfernen sich aber häufig nur in so geringen Grenzen vom mittleren Druck, dass sie mit den zur Verfügung stehenden relativ ungenauen Apparaten nicht immer festzustellen sind. Aber man kann doch auch bei ganz gesunden Menschen Einwirkungen beobachten. So machte Geisböck (Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 83) Versuche an jugendlichen, gesunden Personen im Alter bis 29 Jahren und fand z. B., dass Hantelheben (1 kg) bis 110mal ausgeführt, einen Blutdruckanstieg um 25 mm erzeugte. Dieser blieb während der Arbeitszeit auf gleicher Höhe, um nach Schluss derselben innerhalb 1—2 Minuten zum Ausgangswert zurückzukehren. Die Atmung war dabei ruhig, die Pulszahl unter 100 geblieben.

Treppensteigen (30 Stufen) in mässigem Tempo steigerte den Blutdruck um 5—10 mm, bei etwas erregbaren Menschen um 20 mm. Der Blutdruckabfall erfolgte wie beim Hantelheben.

Kühle Bäder von 29—30° C riefen eine allgemeine Steigerung des Blutdrucks um 10—20 mm hervor. So wird überhaupt von den verschiedensten Autoren übereinstimmend angegeben, dass Kältereiz erhöhend auf den Blutdruck einwirkt, was Geisböck bei Untersuchung von Typhuskranken, die am Schlusse eines Bades mit kalten Uebergiessungen behandelt wurden, bestätigen konnte. Er beobachtete Steigerungen um 25—20 mm dabei. Regelmässig trat auch eine Steigerung ein nach Auflegung einer Eisblase auf das Abdomen. Da durch den hierdurch ausgeübten Reiz auf das Splanchnikusgebiet einer starken Füllung desselben entgegengearbeitet wird, so ist die blutdrucksteigernde Wirkung hierbei leicht verständlich. Auch der Genuss von Tabak, Alkohol, Kaffee, Tee erwirkt schon bei gesunden Menschen, wenn in grösseren Mengen eingenommen, messbare Blutdrucksteigerungen.

Bei krankhaften Zuständen beobachten wir oft erhebliche Abweichungen von dem normalen Verhalten.

Bei leichten Kreislaufstörungen hat körperliche Tätigkeit ein stärkeres Ansteigen des Blutdrucks bis auf das Doppelte und Dreifache zur Folge. Der Blutdruck geht aber bei Ruhe wieder auf seinen normalen Wert zurück. Sind die Kreislauforgane stärker angegriffen, so steigt der Blutdruck schon bei allergeringster Bewegung, wie Aufsitzen im Bett unter Atemnot und Müdigkeit stark an, fällt in der Ruhe dann zuerst bis unter die Norm ab, um sich dann auf seinen mittleren Wert wieder einzustellen.

Sind die Kreislauforgane noch stärker gestört, so tritt bei Bewegungen statt der erwarteten Blutdrucksteigerung eine Senkung des Druckes schon während der Arbeit auf. Atemnot, Pulszahl, Ermüdung wachsen dabei. Diese Zustände werden beim gesunden Menschen nur nach vorausgegangenen starken Exzessen beobachtet und verlieren sich, sobald die Nachwirkungen des Exzesses überwunden sind.

Besonders auffällig treten sie in Erscheinung bei Menschen mit funktionellen Herzerkrankungen, die häufig aus Familien stammen, in denen nervöse und organische Herzaffektionen mehrfach nachzuweisen

sind. Bei ihnen kann man ausser der gesteigerten Pulsfrequenz gewöhnlich eine übermässig starke Erhöhung des Blutdrucks bei körperlicher Tätigkeit feststellen. Die Steigerung des Drucks tritt aber nicht nur bei Anstrengungen, sondern auch im Verein mit höherer Pulszahl bei psychischen Erregungen auf, wie auch nach Aufnahme mancher Nahrungs- und Genussmittel. So wurden bei manchen Patienten nach Fleischgenuss starke Steigerungen des Blutdrucks im Verein mit unangenehmen Sensationen in der Magengegend beobachtet, die bei fleischfreier Ernährung ausblieben. Auch Kaffee, Nikotin und Alkohol wirken bei solchen „nervösen" Menschen in gleichem Sinne. Bei dieser Gruppe von Patienten findet man auch neben solchen, bei denen der Blutdruck in der Ruhe sehr bald wieder zu seinem mittleren, normalen Wert zurückkehrt, auch vereinzelte Fälle, bei denen ohne irgendwelche nachweisbaren objektiven Krankheitserscheinungen der Druck sich dauernd erhöht zeigt, ein Zustand, der den betreffenden Menschen natürlich zu lebhafterer körperlicher oder geistiger Tätigkeit unfähig macht.

Auch bei den organischen Herzfehlern, sowohl bei den Muskel- als den Klappenerkrankungen, finden wir stärkere Schwankungen des Blutdrucks. Hierbei findet man besonders hohe Blutdruckwerte bei den Fällen, die Kompensationsstörungen aufweisen. Bedeutende Steigerungen wurden namentlich dann gefunden, wenn allgemeines Oedem und starke Cyanose und Dyspnoe vorlagen (Geisböck). Wenn die Oedeme zum Schwinden gebracht werden, so sinkt gewöhnlich der Blutdruck. Dies findet vielleicht darin seine Erklärung, dass durch das Oedem die kleinsten, feinwandigen Arterien und die Kapillaren komprimiert werden, wodurch die Widerstände für den Blutumlauf stark vermehrt werden. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, dass bei solchen Fällen durch Punktion des Aszites ein starkes Sinken des Druckes zu beobachten ist. Die Flüssigkeitsmenge im Abdomen komprimiert das für die Blutdruckregulierung so ungemein wichtige Splanchnikusgebiet. Nach ihrem Ablassen wird viel Blut in dieses einströmen und dadurch der Blutdruck eine Verminderung erfahren.

Während wir bei Kompensationsstörungen bei Herzfehlern die Ursache der Aenderung des Blutdrucks in der direkten Einwirkung der in die Gewebe oder in die Körperhöhlen transsudierten Flüssigkeit gesehen haben, finden wir bei den Infektionskrankheiten, akuten und chronischen, als Grund für die Blutdruckveränderung die Einwirkung des schädigenden Giftes auf die Vasomotorentätigkeit. Im allgemeinen wirkt eine schwere Infektion lähmend auf das Vasomotorenzentrum, damit also blutdrucksenkend. Diese Wirkung kann aber durch andere Begleiterscheinungen ausgeglichen, ja überkompensiert werden.

Bei der Tuberkulose hält sich der Blutdruck meistens an den unteren Grenzen des Normalen, sinkt häufig tiefer und hat sehr wenig Neigung zu steigen. Selbst Einwirkungen, wie stärkere Atemnot, Nephritis und andere, die bei nicht tuberkulösen Individuen zu lebhaften Drucksteigerungen zu führen pflegen, verlieren dabei häufig ihre Wirkung. So teilt Geisböck den Fall einer tuberkulösen Patientin mit einem zwischen 70 und 85 schwankenden Blutdruck mit, die nach Eintreten eines Pneumo-

thorax zwar eine beträchtliche Aenderung der Puls- und Atmungsfrequenz, aber keine Erhöhung des Blutdrucks aufwies. Nur bei intensivem Hustenreiz und starker Erregung nach längerer Untersuchung fand er in einzelnen Fällen einen Druck bis 105 und 110 mm Maximaldruck in sitzender Haltung. Auch die bei Tuberkulose so häufige Pulsbeschleunigung verursacht im Gegensatz zu anderen Krankheiten keine Erhöhung des Drucks. So kommen wir zu der Auffassung, dass die Blutdrucksenkung bei der Tuberkulose durch toxische Einflüsse auf die Vasomotoren bedingt ist, die von so erheblicher Bedeutung sind, dass Zustände des Körpers, die sonst eine entgegengesetzt gerichtete Einwirkung besitzen, ohne den erwarteten Erfolg bleiben.

Auch bei der Pneumonie wird neben der Herzkraft sehr häufig die Vasomotorentätigkeit stark in Mitleidenschaft gezogen. Aber wir sehen bei dieser Krankheit kein so allgemeines Sinken des Blutdrucks wie bei der Tuberkulose. In vielen Fällen ist sogar eine deutliche Blutdrucksteigerung feststellbar. Die Ursache für dies ungleichmässige Verhalten können wir vielleicht in der Drucksteigerung durch die in verschiedenem Grade bestehende Schweratmigkeit und Pulsbeschleunigung finden, vielleicht auch zum Teil darin, dass Pneumonien durch verschiedene Erreger, die wohl auch einen verschiedenen Einfluss auf das Vasomotorenzentrum ausüben, hervorgerufen werden.

Ueber den Stand des Blutdrucks beim Typhus abdominalis haben verschiedene Autoren verschiedene Angaben gemacht. Im allgemeinen findet man wohl aber einen erniedrigten Blutdruck. Sinkt der Blutdruck sehr tief, so treten die Zustände ein, in denen die Störungen des Kreislaufes das ganze Krankheitsbild beherrschen und die prognostisch sehr ungünstig zu beurteilen sind. Die blutdrucksteigernde Wirkung kalter Uebergiessungen und der Applikation einer Eisblase auf das Abdomen, die gerade beim Typhus erprobt worden ist, habe ich oben schon erwähnt.

Am auffälligsten und daher auch am meisten untersucht sind die Blutdruckverhältnisse bei den Nierenerkrankungen, hauptsächlich den chronischen. Bei den akuten, hämorrhagischen Nephritiden hat man in der Mehrzahl der Fälle einen gesteigerten Blutdruck gefunden. Und zwar begann die Steigerung sehr bald nach Einsetzen der Albuminurie, um nach einigen Tagen ihren Höhepunkt zu erreichen. So beschreibt Neu (Experimentelle und klinische Blutdruckuntersuchung. Dissertation. Heidelberg 1902) einen Fall, bei dem er bald nach Beginn der Erkrankung einen Maximaldruck von 180 mm Hg fand. Durch heisse Bäder und Aspirin wurde reichliches Schwitzen hervorgerufen. Dabei sank mit zunehmender Besserung der Druck allmählich auf 105—110 mm ab. In dem anderen von ihm beschriebenen Fall sank der Druck von 137 auf 95—110 mm ab. Auch bei manchen durch Infektionen, wie Scharlach, Influenza, hervorgerufenen, akuten Nierenerkrankungen kann fast regelmässig eine Blutdruckerhöhung festgestellt werden, die mit zunehmender Besserung wieder verschwindet.

Die höchsten Blutdruckwerte, manchmal über 200 mm bis zu 250 mm, kommen bei der chronischen Nephritis, hauptsächlich bei den verschiedenen Formen der Schrumpfniere zur Beobachtung. Die daran Leiden-

den zeigen meistens sehr stark ausgeprägte Veränderungen des Zirkulationsapparates: drahtharten Puls und Hypertrophie des Herzens, klinisch nachweisbar, besonders am linken Ventrikel. Dabei macht man immer wieder die Beobachtung, dass Einflüsse, die sonst den Druck vermindern, bei diesen Patienten entweder ganz ohne Wirkung bleiben, oder dass die erzielte Senkung des Drucks doch bald wieder verschwindet. Während der gesunde Körper sonst immer in der Ruhe zu seinem normalen mittleren Blutdruck zurückkehrt, so sind Patienten mit chronischer Nephritis auf einen höheren Druck eingestellt, den sie trotz therapeutischer Massnahmen, Schwitzen, Aderlässen usw. wieder zu erreichen suchen. Der hohe Blutdruck gehört so zum Wesen der chronischen, interstitiellen Nephritis, dass in diagnostisch zweifelhaften Fällen ein höherer Arteriendruck sehr zugunsten einer Nephritis spricht.

Bei der Arteriosklerose ist der Blutdruck nicht so regelmässig erhöht wie bei der chronischen Nephritis. Zwar kommen sehr viele Fälle zur Beobachtung, in denen der Blutdruck ganz erheblich (bis 200 und 220 mm Hg) gesteigert ist. Daneben gibt es aber wieder Fälle, bei denen deutliche arteriosklerotische Veränderungen nachzuweisen sind, die dabei einen ganz normalen Blutdruck besitzen. Auffällig ist der Befund, dass öfter ein normaler Blutdruck vorkommt bei Kranken, bei denen nachher die Sektion ausgedehnte sklerotische Veränderungen der Aorta ergibt. Es scheint daher der Zustand der Aorta nicht von allzu grossem Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks zu sein. Vielmehr kann man sich nicht der Ansicht verschliessen, dass in erster Linie eine Verengerung der kleinsten Arterien durch atheromatöse Prozesse dauernde starke Veränderungen des Blutdrucks hervorrufen kann. Jedoch sind diese relativ häufigen Befunde des erhöhten Blutdrucks im Verein mit ausgedehnten endarteriitischen Veränderungen der kleinen Arterien keineswegs eindeutig. Denn es scheint auch nicht unwahrscheinlich, dass in manchen Fällen der erhöhte Blutdruck das Primäre ist, durch dessen dauernde Einwirkung es sekundär zu den Veränderungen der feinen Gefässintima kommen kann. Dafür spräche die Erfahrung, dass bei nervös überreizten Menschen nach langdauernden vasomotorischen Erregungszuständen sich häufig schon in relativ jungen Jahren ausgedehnte arteriosklerotische Veränderungen einstellen. Daraus kann man auch den Schluss machen, dass sich eine Arteriosklerose, wenigstens in einer Anzahl von Fällen, als Folge von dauernden Blutdrucksteigerungen entwickelt. Das würde auch das häufige gemeinsame Vorkommen von chronischer Nephritis und Arteriosklerose erklären. Bei chronischer Nephritis steigt, wie wir gesehen haben, der Blutdruck, und durch diese Steigerung werden atheromatöse Prozesse an den kleinen Gefässen erzeugt.

Eine Krankheit, bei der wir in sehr vielen Fällen neben den charakteristischen Symptomen eine Steigerung des Blutdrucks sehen, ist die Polyzythämie. Sie tritt meistens erst bei Menschen auf, die das 40. Lebensjahr überschritten haben, und ist charakterisiert durch das auffallend rote, gedunsene, von zahlreichen sichtbaren Gefässchen gezeichnete Gesicht, verbunden mit Vergrösserung des Herzens, mitunter mit Arteriosklerose. Früher wurde dieses Krankheitsbild Plethora vera genannt.



Ob es sich tatsächlich um eine Vermehrung der gesamten Blutmenge handelt, konnte mangels genügend zuverlässiger Untersuchungsmethoden nicht bestimmt festgestellt werden. Man kann diese Vermehrung wohl aber für viele Fälle annehmen. Die Veränderung, die sich in dem Blut feststellen lässt, ist Erhöhung des Hämoglobingehalts, verbunden mit einer oft recht beträchtlichen Steigerung der Zahl der roten Blutkörperchen auf 10—12 Millionen im Kubikmillimeter, ja in seltenen Fällen noch darüber. Der Urin weist häufig Spuren von Eiweiss auf. Die Patienten klagen gewöhnlich über Kopfschmerz, Schwindel, Wallungen zum Kopf, Schlaflosigkeit. Bei alledem besteht häufig ein Blutdruck von 150, 160, aber auch bis 250 mm. Da diese Druckerhöhungen bei der Krankheit so häufig sind, müssen wir irgend einen kausalen Zusammenhang annehmen. In Tierexperimenten fand man, dass durch künstliche Erhöhung des Blutdrucks sich eine Vermehrung der roten Blutkörperchen einstellte. Aber der daraus gezogene Schluss, dass bei der Polyzythämie die Vermehrung der roten Blutkörperchen die Folgeerscheinung des gesteigerten Druckes sei, ist wohl doch nicht zu verwerten, da ein hoher arterieller Druck häufig mit völlig normaler Erythrozytenzahl, ja in vielen Fällen, wie besonders den chronischen Nephritiden, sogar mit erheblich verminderter Erythrozytenzahl einhergeht. Einleuchtender ist die entgegengesetzte Anschauung, dass die bei der Polyzythämie notwendig vermehrte Konsistenz des Blutes durch verstärkte Reibung sekundär die Blutdrucksteigerung erzeugt. Aber auch gegen diese Theorie sprechen gewichtige Gründe. Denn es gibt Fälle sehr stark ausgeprägter Polyzythämie ohne jede Steigerung des Blutdrucks, und Geisböck beschreibt sogar einen Fall, bei dem eine Polyzythämie mit einer Erythrozytenzahl von 8400000 mit den charakteristischen subjektiven Beschwerden bei einem Blutdruck von 60—70 mm Hg bestand. So kann also die Blutdrucksteigerung nicht die direkte Folge der Polyzythämie sein.

Aus alledem ersehen wir, wie ungemein schwer es ist, in der Mehrzahl der Fälle einen Grund für eine Abweichung des Blutdrucks vom normalen anzugeben, und dass noch keine der vielen aufgestellten Theorien und Annahmen eine allgemein befriedigende Erklärung gegeben hat. Da das Symptom des erhöhten Blutdrucks aber schon an und für sich zu starken Störungen des Wohlbefindens und sekundären anderweitigen Störungen der Organe führt und führen muss, so wäre es von grossem Wert für die praktische, ärztliche Tätigkeit, wenn die Gründe für die Veränderungen aufgedeckt würden. Denn nur dann wäre man in der Lage, rationell gegen das Uebel vorzugehen oder noch besser seine Entstehung zu verhindern.

Zu diesem Zwecke sind auch die weiter unten mitgeteilten Untersuchungen angestellt worden, und zwar wurde von dem Gedanken ausgegangen, dass vielleicht das Blut selbst oder einzelne Bestandteile desselben Abweichungen von der Norm aufweisen müssten, durch deren Einwirkung es dann direkt oder indirekt zu einer Erhöhung des Blutdruckes käme. Für die Untersuchungen wurde von einer Reihe Patienten mit verschieden hohem Blutdruck Blut entnommen und auf verschiedene physikalische Zustandsformen, die osmotische Konzentration, die Viskosität



des Blutes im ganzen und speziellen des Serums und die Oberflächenspannung untersucht.

Die molekulare Konzentration des Blutes wird vom normalen, gesunden Körper unter allen Umständen gleichmässig festgehalten, wenigstens sind die Schwankungen verschwindend gering. Da durch dieselbe die osmotischen Vorgänge, die für den Säfteaustausch im Körper eine so überaus wichtige Rolle spielen, bedingt werden, so soll auf die Verhältnisse der Spannung von Lösungen und die Art ihrer Bestimmung hier näher eingegangen werden.

Wie zwei verschiedene Gase, die miteinander in Berührung kommen, ohne Einwirkung irgendwelcher äusseren Kräfte einander bis zur vollkommen gleichmässigen Mischung durchdringen, so ist bei im Wasser gelösten Stoffen nach den Gesetzen der Hydrodiffusion Aehnliches zu beobachten. Bringt man z. B. auf den Boden eines grösseren Gefässes ein kleines mit Kupfersulfatlösung gefülltes, das oben durch eine geschliffene Glasplatte dicht verschlossen ist, und füllt darauf das grosse Gefäss mit Wasser, so beobachtet man nach vorsichtiger Entfernung der Glasplatte des kleinen Gefässes, wie, ohne dass in dem Wasser von aussen eine Bewegung erzeugt wird und bei gleichbleibender Temperatur, die blaue, schwerere Kupfersulfatlösung sich mit dem Wasser vermischt und sich ganz gleichmässig bis zur Oberfläche desselben verteilt. Diese sogenannte Diffusion ist also eine ganz selbständige Vermischung der beiden Flüssigkeiten. Es tritt Wasser in das kleine Gefäss ein, und Kupfersulfatlösung aus diesem heraus. Es müssen also Kräfte in der Lösung vorhanden sein, die trotz deren Schwere ein Aufsteigen von Teilen bis zur Wasseroberfläche und eine absolut gleichmässige Vermischung hervorrufen.

Verschliesst man das kleine Gefäss durch eine durchlässige Scheidewand, z. B. eine Schweinsblase, so tritt auch eine Diffusion zwischen den beiden Flüssigkeiten ein, die als Membrandiffusion oder Osmose bezeichnet wird. Aber man kann jetzt im Gegensatz zur freien Hydrodiffusion beobachten, dass mehr Wasser in das kleine Gefäss eindringt, als Lösung herausgeht. Das ist daran zu erkennen, dass sich die Schweinsblase in das Wasser hinein vorwölbt, ja es kann zum Zerreissen derselben kommen. Der dabei zustande kommende Druck wird als osmotischer Druck der Lösung bezeichnet.

Ueber die Stärke des osmotischen Druckes können wir Aufschluss gewinnen, wenn wir statt der Schweinsblase, die für die Lösung durchgängig war, wenn auch nicht in gleichem Masse wie für Wasser, eine „halbdurchlässige“ oder „semipermeable“ Membran verwenden; diese Bezeichnung wird gebraucht für Membranen, die nur für Wasser, nicht für andere in Lösung befindliche Stoffe durchgängig sind. Pfeffer hat nach diesem Prinzip einen Apparat konstruiert, bei welchem eine durch auf besondere Art hergestellte, halbdurchlässige Membran verschlossene Zelle, die mit der Lösung voll gefüllt war, in Wasser gesetzt wurde. Der in ihr entstehende Druck wurde durch ein mit dem Innern in Verbindung stehendes Quecksilbermanometer gemessen. Er fand dabei, dass der osmotische Druck um so höher ist, je konzentrierter die Lösung ist und



— gleichbedeutend damit — eine je grössere Zahl von Molekülen in der Lösung enthalten ist. Ausserdem fand er, dass isomolekulare Lösungen verschiedener Stoffe den gleichen osmotischen Druck erzeugen. Dabei heissen Lösungen zweier Stoffe isomolekular, wenn die in 1 ccm enthaltenen Gewichtsmengen der beiden Stoffe im selben Verhältnis stehen wie ihre Molekulargewichte, mit anderen Worten, wenn sie dieselbe Anzahl von Molekülen enthalten. Isomolekulare Lösungen sind also „isotonisch", weil sie gleichen osmotischen Druck haben. Lösungen von verschiedenem osmotischen Druck heissen anisotonisch, wobei bei einem Vergleich diejenige mit höherem Druck die hypertonische, die mit niederem Druck die hypotonische Lösung genannt wird.

Es gibt nun mehrere in ihrer physikalischen und chemischen Wirksamkeit sich sehr voneinander unterscheidende Arten von Lösungen:

1. Sogenannte molekulardisperse Lösungen, bei denen sich der betreffende Stoff in Form ganzer Moleküle aufgelöst hat.
2. Ionendisperse Lösungen, bei denen die Zerteilung des Stoffes über die Molekülgrenze hinaus in Ionen, die Teilstücke der Moleküle, vor sich gegangen ist.
3. Kolloide Lösungen, bei denen die Einzelteilchen der gelösten Substanz noch als physikalisch vom Lösungsmittel abgrenzbar nachzuweisen sind. Infolge dieser Eigenschaft besitzen sie keinen Lösungsdruck und kommen daher für die Betrachtung der osmotischen Verhältnisse des Blutes nicht in Betracht.

Für die molekulardispersen Lösungen, deren Verhalten hauptsächlich bei Harnstoff- und Zuckerlösungen untersucht und erkannt worden ist, gelten in vielen Beziehungen dieselben Gesetze, von denen diese Substanzen abhängig wären, wenn sie als Gas in einem gleich grossen Raum eingeschlossen wären, wie der ihnen in der Lösung zur Verfügung stehende. Eine flüchtige Substanz sendet in einen begrenzten leeren Raum so lange Gas aus, bis der wachsende Gasdruck des Raumes der Vergasungstension das Gleichgewicht hält. Eine lösliche Substanz gibt so lange Teile an das Lösungsmittel ab, bis der zunehmende Lösungsdruck der Lösungstension das Gleichgewicht hält. Der Lösungsdruck, welcher auch als osmotischer Druck bezeichnet wird, erscheint somit in voller Parallele zum Gasdruck (H. Schade, Technik der medizinisch wichtigsten physiko-chemischen Untersuchungsmethoden in Brugsch-Schittenhelm, Technik der speziellen klinischen Untersuchungsmethoden, II. Teil). Wie bei den Gasen, denkt man sich auch bei den Lösungen die feinsten Teilchen des gelösten Stoffes in lebhafter Molekularbewegung. Denn bei den molekulardispersen Lösungen ist der zentrifugale Druck in der Flüssigkeit ebenso gross, wie der Gasdruck wäre, der entstände, wenn dieselbe Menge derselben Substanz in gleich grossem Raum als Gas vorhanden wäre. Während man aber den Gasdruck ohne Schwierigkeit an den Wänden des Raumes messen kann, so ist das bei dem Lösungsdruck nicht ohne weiteres möglich, da seiner Wahrnehmung ein starker entgegengesetzter Druck, der Binnendruck, der durch die gegenseitige Anziehung der Flüssigkeitsteilchen bedingt ist, im Wege steht. Und der osmotische Druck gerade der Körpersäfte, auf die es hier hauptsächlich



ankommt, ist verschwindend gering gegenüber dem Binnendruck der Flüssigkeiten. Daher sind besondere Methoden erfunden worden zur Bestimmung des osmotischen Druckes, deren Prinzip oben bei Beschreibung der Pfeffer'schen Versuchsanordnung schon mitgeteilt ist.

Dabei sehen wir also, dass molekulardisperse Lösungen einen osmotischen Druck besitzen, der durch die Molekularbewegung des gelösten Stoffes in der Lösung hervorgerufen wird. Reine Flüssigkeiten besitzen natürlich keinen osmotischen Druck, da in ihnen keine Molekularbewegung vorhanden ist. Wir haben schon oben gezeigt, dass die Art der gelösten Moleküle keinen Einfluss auf die Grösse des Druckes hat, sondern dass isomolekulare Lösungen auch isotonisch sind, und dass der Druck im selben Verhältnis wie die Konzentration des gelösten Stoffes wächst. Wenn mehrere Stoffe in der Flüssigkeit gelöst sind, so ist der osmotische Druck gleich der Summe der vorhandenen Einzeldrucke — vorausgesetzt, dass sich die Stoffe nicht gegenseitig chemisch beeinflussen. Es enthalten also auch alle isotonischen Lösungen eine gleich grosse Zahl gelöster Moleküle, einerlei ob diese von einer Substanz oder von mehreren zugleich ausgegangen sind.

Bei den mehrstofflichen Lösungen kommt aber unter Umständen nicht nur der osmotische Druck als Ganzes in Betracht, sondern auch die einzelnen Partialdrucke. Denn wenn auch bei zwei mehrstofflichen Lösungen der gesamte osmotische Druck gleich ist, so können doch die osmotischen Drucke der einzelnen in der Lösung wirksamen Molekülarten in beiden Lösungen verschieden hoch sein. Dieser Umstand hat keinerlei Einfluss auf das physikalische Verhalten, wenn die beiden Lösungen bei bestehender Gesamtisotonie durch eine semipermeable Membran getrennt sind, also durch eine Membran, die nur für Wasser durchgängig ist; dann werden keinerlei osmotische Vorgänge auftreten können, da ja für die Lösungen als Ganzes Isotonie besteht. Die Mehrzahl der praktisch in Betracht kommenden Membranen, also in erster Linie die Gefässwände des Körpers, sind aber so beschaffen, dass sie ausser Wasser auch noch andere, für verschiedene Membranen verschiedene, in Lösung befindliche Substanzen durchlassen. Unter diesen Umständen treten aber ausser der bei anisotonischen Lösungen sich einstellenden Diffusionsbewegung des Wassers auch noch die Partialdrucke der Stoffe, deren Moleküle durch die Membran hindurch zu diffundieren vermögen, in Erscheinung; dann muss erst zu beiden Seiten der Membran ein völliger Ausgleich der durch die Membran durchgängigen Substanzen eingetreten sein, ehe der osmotische Gesamtdruck dann das endgültige osmotische Gleichgewicht für die beiden Lösungen herstellen kann.

Bei den Lösungen mancher Stoffe, der Säuren, Basen und Salze, fand man, dass sie sich nicht den osmotischen Gesetzen der molekulardispersen Lösungen eingliederten, sondern dass der bei ihnen experimentell erhaltene osmotische Druck stets den ebenso wie für die molekulardispersen Lösungen berechneten Druck erheblich übertraf. Ausserdem machte man die Beobachtung, dass diese Art von Lösungen für den elektrischen Strom durchgängig ist, während diese Eigenschaft den molekulardispersen Lösungen fehlt. Arrhenius hat mit seiner Theorie

von der elektrolytischen Dissoziation die Erklärung für diese beiden auffallenden Erscheinungen gegeben. Er nahm an, dass sich die betreffenden Substanzen bei ihrer Auflösung in Wasser nicht nur bis zur Molekülgrenze lösten, sondern dass die Spaltung darüber hinausgehe. Dadurch kommt bei der Durchleitung eines elektrischen Stromes durch die wässrigen Lösungen ein Transport der Elektrizität zustande, indem die Spaltstücke als Kationen mit positiver, als Anionen mit negativer Elektrizität beladen die Lösung in entgegengesetzter Richtung durchwandern. Die bei der Lösung vor sich gehende Aufspaltung der Moleküle geht einher mit einer elektrischen Aufladung der Teilstücke, die Ionen genannt werden. Durch die Ionisation wird die Flüssigkeit leitfähig gemacht. Also kann man durch Messung der Leitfähigkeit ein Mass dafür bekommen, in welchem Masse die elektrolytische Dissoziation oder Ionisation vor sich gegangen ist. Im Wasser tritt die Dissoziation besonders stark in Erscheinung. Sie hängt sehr ab von der Menge des gelösten Stoffes. Je stärker die Konzentration ist, um so unvollständiger tritt Ionenbildung ein. Die Körperflüssigkeiten erreichen einen sehr hohen Grad von Ionisation, da sie stark verdünnte Lösungen darstellen. In ihnen ist die Ionisation fast vollständig. Man hat nun gefunden, dass die beobachtete Steigerung des osmotischen Druckes bei wässrigen Lösungen von Säuren, Laugen und Salzen durch die Wirkung der Ionen hervorgerufen wird und dass in Lösungen jedes Ion, was den osmotischen Druck anbelangt, einer Moleküleinheit völlig gleichwertig ist, so dass also die oben besprochenen osmotischen Gesetze in der Erweiterung auch für die ionendispersen Lösungen anzuwenden sind. Diese Theorie ist experimentell auf das Genaueste bewiesen durch die Beobachtung, dass derselbe Betrag, der beim osmotischen Druck gegenüber der molekularen Berechnung zuviel gefunden wird, sich regelmässig in entsprechender Höhe wiederfindet, wenn man das Mass der Ionisation durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit bestimmt. Die Bestimmung des osmotischen Druckes gibt also das Mass der Gesamtteile in einer Lösung (Moleküle + Ionen) (H. Schade in Brugsch-Schittenhelm s. oben).

Um nun den osmotischen Druck einer Lösung praktisch zu bestimmen, kann man verschiedene Wege einschlagen. In erster Linie muss man an die oben beschriebene Druckmessung von Pfeffer denken, bei der die Wasserverschiebung durch eine halbdurchlässige Membran gemessen wird. Da es aber ungemein schwer ist, eine absolut zuverlässige, semipermeable Membran herzustellen, hat man bequemere und ebenso eindeutige Methoden gesucht. Es ist schon lange beobachtet worden, dass Lösungen erst bei tieferer Temperatur zum Gefrieren, bei höherer als die Temperaturen für das Lösungsmittel zum Sieden kommen und dass, je stärker die Lösungskonzentration, damit also auch der osmotische Druck ist, diese Werte sich weiter nach unten bzw. nach oben verschieben. Reines Wasser friert bei 0° und siedet bei 100°. Jede wässrige Lösung friert erst unterhalb 0° und siedet oberhalb 100°. Diese Abweichungen von 0° und 100° sind um so bedeutsamer, je stärker die Konzentration der Lösung ist, sie ist aber für verschiedene Lösungen mit gleicher Molekül- und Ionenzahl absolut gleich. Ausser-



dem geht diese Verschiebung des Gefrier- und Siedepunktes proportional zueinander und zu den verwendeten Konzentrationen vor sich. Weiter ist gefunden worden, dass genaue Proportionalität der auf diese Art und Weise gefundenen Worte zu den bei der Pfeffer'schen Methode erhaltenen besteht. Wir haben daher für die Praxis in der Bestimmung des Gefrierpunktes einer Lösung ein absolut einwandfreies, verhältnismässig bequemes Mittel, um ein Mass für die „molekulare Konzentration" oder den osmotischen Druck einer Lösung zu erhalten.

Die Erschwerung des Gefrierens also, die ein quantitatives Mass der gelöst vorhandenen Moleküle und Ionen gibt, wird gemessen durch das Temperaturintervall, um welches der Gefrierpunkt der Lösung niedriger gefunden wird als der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels.

Zur Ausführung der Gefrierpunktsbestimmung wird meistens das Kryoskop von Beckmann benutzt. Der Apparat besteht aus einem mit einem Metalldeckel verschlossenen Standgefäss. Durch ein Loch in der Mitte des Deckels wird ein Glasgefäss eingesetzt, in welches durch einen durchbohrten Kork isoliert das Gefrierrohr hineingesteckt wird. Dieses nimmt die zu prüfende Lösung auf. Das Gefrierrohr selbst ist also von einem für den Temperaturausgleich wichtigen Luftmantel umgeben. Das Gefrierrohr ist oben durch einen doppelt durchbohrten Kork verschlossen, durch dessen grössere mittlere Oeffnung ein Thermometer, durch dessen kleineres Loch ein Rührer aus Platindraht geht, der die zu untersuchende Flüssigkeit in Bewegung halten soll. Das Thermometer, das unten in die Flüssigkeit taucht, ist sehr fein graduiert. Jeder Grad ist in 100 Teile zerlegt, und man kann bei Anwendung einer Lupe mit annähernder Sicherheit Temperaturen bis auf $^{2}/_{1000}{}^{0}$ bestimmen. In das Standgefäss kommt die aus Kochsalz und Eis bestehende Kältemischung, die durch einen besonderen Rührer gleichmässig verteilt werden kann. Ausserdem geht noch durch eine kleine Oeffnung des Deckels ein Impfstift in die Kältemischung. Die Gefrierpunktsbestimmung geht nun so vor sich, dass man nach Füllung des Standgefässes mit der nach bestimmten Vorschriften hergestellten Kältemischung das bis fast zum erwarteten Gefrierpunkt vorgekühlte Gefrierrohr mit der Lösung einsetzt. Die Temperatur sinkt nun langsam bis unter den Gefrierpunkt. Ist die Lösung genügend unterkühlt, so wird sie durch Hineinbringen eines Stückchens Eis mittelst des Impfstiftes plötzlich zum Gefrieren gebracht. Dabei steigt das Thermometer lebhaft an bis zum Gefrierpunkt der betreffenden Lösung. Vorher und zur grösseren Sicherheit auch nachher bestimmt man auf dieselbe Art den Gefrierpunkt der Flüssigkeit, in unserem Falle, wo Körpersäfte untersucht werden, also des destillierten Wassers. Die Differenz des Gefrierpunktes der Lösung von dem auf diese Weise gefundenen Nullpunkte ergibt die gesuchte Gefrierpunktserniedrigung.

Um nun die molekulare Konzentration des Blutes zu bestimmen, bedient man sich des defibrinierten Blutes oder, was in mancher Hinsicht empfehlenswerter und bequemer ist, des Blutserums. Blutplasma und Serum haben dieselbe molekulare Konzentration. Im allgemeinen ist der Blutgefrierpunkt ein auffallend konstanter, der ungefähr — 0,56° C be-

trägt. Die molekulare Konzentration ändert sich beispielsweise, wenn eine Retention von Stoffen bei insuffizienten Nieren stattfindet, wenn viel Flüssigkeit zurückgehalten wird oder wenn das Blut abnorm eingedickt wird.

Unter Viskosität verstehen wir die innere Reibung einer Flüssigkeit. Das Wesen derselben können wir uns an einem einfachen Versuch veranschaulichen. Hängen wir eine horizontale Glasscheibe an einem Draht so auf, dass sie mehrere Zentimeter in Glyzerin taucht und versetzen sie durch Drehung am oberen Drahtende, die sich auf die Scheibe überträgt, in Umdrehung, so sieht man, dass Korkstückchen, die oben auf dem Glyzerin schwimmen, allmählich in gleichsinnige Bewegung versetzt werden. Bei der Umdrehung der Scheibe werden die ihr anliegenden Flüssigkeitsteile mitgerissen. Sie reiben wieder an anderen Flüssigkeitsschichten und versetzen sie in gleichgerichtete Bewegung. So wird durch die innere Reibung die Bewegung bis zur Oberfläche auf die Korkstückchen übertragen. Alle Flüssigkeiten besitzen in stärkerem oder geringerem Grade diese innere Reibung. Ihre Grösse ist bei gleichen Bewegungsverhältnissen sehr verschieden. So ist sie bezogen auf Wasser, das gleich 1 gesetzt wird, nach Warburg (Experimentalphysik) für Olivenöl 87, für Glyzerin ungefähr 300.

Eine grosse Rolle spielt die Viskosität beim Durchtritt von Flüssigkeiten durch enge Röhren, Kapillarröhren. Die der Wand anliegende Schicht bleibt dabei ziemlich in Ruhe, während die Bewegungsgeschwindigkeit nach der Mitte, dem Axenfaden zu, stark zunimmt. Man kann sich diese in Bewegung befindliche Flüssigkeitsmasse in viele konzentrische Hohlzylinder zerlegt denken, die unter Reibung übereinander hingleiten. Je grösser dabei die Viskosität ist, umso langsamer muss die Bewegung der Flüssigkeit durch das Kapillarrohr vonstatten gehen. Diese Tatsache hat man benutzt, um Apparate zu konstruieren, die die Viskosität einer Flüssigkeit angeben, indem man entweder die Zeit feststellte, in der gleiche Mengen von Wasser und der zu untersuchenden Flüssigkeit durch dasselbe Kapillarrohr durchtraten, und dieselbe in Beziehung brachte, oder indem man bestimmte, wieviel von Wasser und der zu untersuchenden Flüssigkeit in derselben Zeit durch die Kapillaren floss.

Wenn wir von der Viskosität des Blutes sprechen, so verstehen wir darunter nicht nur die innere Reibung der Blutflüssigkeit, des Serums, sondern wir messen zu gleicher Zeit die innere Reibung des Plasmas in sich, der roten Blutkörperchen an einander und die Reibung derselben am Plasma. Die Viskosität des Blutes wird also in erster Linie bedingt durch die gelösten Bestandteile, durch die Zahl und das Volumen der Formelemente und durch die ständig wechselnden Einflüsse des Gasgehaltes. Osmotische Konzentration und vor allem die Formelemente wirken natürlich erheblich viskositätssteigernd, während der Gasgehalt verschieden wirkt und zwar wohl in dem Sinne, dass die Kohlensäure die Viskosität steigert, indem sie eine Abwanderung von Chlorionen und Wasser aus dem Blut und indem sie eine Vermehrung der Formelemente des Blutes veranlasst. Sauerstoffgehalt des Blutes macht die Viskosität geringer (Determann u. Weil, Untersuchung über Viskosität und Gasgehalt des mensch-

lichen Blutes, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 70, H. 5 u. 6 und Determann, Die Viskosität des menschlichen Blutes, Wiesbaden 1910). Durch den Wechsel im Gasgehalt ist daher schon beim Gesunden ein nicht unerheblicher Wechsel in der Viskosität erklärlich. Durch ihre Messung erhalten wir einen Anhaltspunkt über den Widerstand, den das Blut seiner Durchtreibung durch die Kapillargefässe entgegensetzt. Dabei müssen wir erwarten, dass die Steigerung der Viskosität mit Verlangsamung der Zirkulation, oder bei gleichbleibender Strömungsgeschwindigkeit mit Erhöhung des Blutdrucks einhergehen muss. Abnahme der Viskosität würde eine Beschleunigung der Zirkulation bei sonst gleichbleibenden Bedingungen hervorrufen.

Zur Messung der inneren Reibung des Blutes gibt es verschiedene Apparate, denen allen aber noch mehr oder weniger grosse Mängel anhaften. Der beste ist wohl der neue Apparat von Determann (Determann, Demonstration eines neuen Viskosimeters. Kongress für innere Medizin 1911). Mit diesem sind auch unsere Versuche angestellt worden. Er besteht aus einem Glaszylinder, der zu den Untersuchungen, um bei allen Messungen gleiche Temperaturverhältnisse zu erzielen, mit Wasser von 20° C gefüllt wird. In dem Zylinder befinden sich zwei gleichartige Glasröhrchen, die die zu vergleichenden Flüssigkeitssäulen aufnehmen. Diese fliessen durch zwei nebeneinander befindliche Kapillaren von gleicher Länge und gleichem Kaliber. Die Kapillaren münden in Ansatzröhrchen mit Zentimeterskala. In das nichtkalibrierte Ende des einen Röhrchens wird Blut, in das des anderen Röhrchens Wasser eingesaugt, beides etwa bis zum Beginn der Kapillaren. Dazu wird etwa 0,1 ccm Blut benötigt. Man kann das Blut durch Einstich in das Ohrläppchen gewinnen. Bei unseren Versuchen ist es mit einer Spritze aus der Armvene entnommen worden, nachdem der Spritzenstempel mit Hirudin zur Verhütung der Gerinnung beschickt worden war. Beim Neigen des Apparates durchströmen die zu vergleichenden Flüssigkeiten durch die Schwere als treibende Kraft die Kapillaren und man bestimmt an der Skala, wieweit das Wasser geflossen ist, bis die andere Flüssigkeit bei Teilstrich 1 angekommen ist. So ist also der Wert der Viskosität immer relativ, bezogen auf Wasser. Die Viskositätswerte für das menschliche Blut schwanken in der Norm in ziemlich grossen Grenzen. So fand Determann (Klinische Untersuchungen über die Viskosität des menschlichen Blutes, Zeitschr. f. klin. Med., 1906, Bd. 59) bei Untersuchung von 29 Fällen Schwankungen von 4,05—5,54, Bence (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58) fand in 27 Fällen Werte von 4,37—5,80. Die Viskosität des Serums wird durch das Fehlen der Formelemente erheblich geringer gefunden. Kottmann (zit. von H. Schade, s. oben) fand sie zwischen 1,52—2,89. Wir sehen also, wieviel die viskosimetrischen Werte schon normalerweise auseinandergehen. Man wird daher aus der Viskometrie bei einzelnen Krankheitsfällen keine bestimmten Schlüsse ziehen dürfen, sondern höchstens aus einem grösseren Material.

Die in der Oberfläche einer Flüssigkeit wirkende Spannung wird Oberflächenspannuug genannt. Sie zeigt sich deutlich an grossen Flüssigkeitstropfen in dem Bestreben, die Oberfläche nach Möglichkeit zu verkleinern,



indem sie der Masse Kugelgestalt gibt. Sie wird verursacht durch den Binnendruck der Flüssigkeit, der durch die im Innern der Flüssigkeit wirkende gegenseitige Anziehung der Moleküle bedingt ist. Ihre hauptsächlichste Energie entfaltet sie bei in Strömung befindlichen Flüssigkeiten besonders dann, wenn das Stromgebiet sehr eng und verzweigt ist. Sie ist z. B. die Ursache für die durch Fettembolie bewirkte Verschliessung des Gefässgebietes, die nach Knochenbrüchen so häufig beobachtet wird. Es schwimmen dabei Tröpfchen flüssigen Fettes im Blut. Wenn diese an die Gabelung sehr feiner Gefässe kommen, erlaubt ihre Oberflächenspannung nicht, dass sie sich teilen und in die Teiläste weiterfliessen, sondern kugelig zusammengeballt verschliessen sie das Gefässlumen. Die Oberflächenspannung unterscheidet sich also sehr von der Viskosität, ja wird sogar vielfach durch Stoffe, die die innere Reibung erhöhen, herabgemindert. Ein ungefähres Mass der Oberflächenspannung einer Flüssigkeit gibt die Schaumfähigkeit derselben. Je leichter eine Flüssigkeit schäumt und je länger sie den Schaum hält, um so geringer muss ihre Oberflächenspannung sein.

Von den verschiedenen Apparaten, die zur Messung der Oberflächenspannung angegeben sind, haben wir das Stalagmometer nach Traube wegen seiner Einfachheit und Zuverlässigkeit zu unseren Untersuchungen benutzt. Es besteht aus einer Glasröhre, die an einem Stativ senkrecht befestigt wird. Die Glasröhre besitzt in der Mitte eine Ausbuchtung von bestimmtem Volumen und trägt oberhalb und unterhalb derselben eine feine Skala. Nach unten endet sie in einer plangeschliffenen, kreisrunden Fläche, die als Haftfläche für die Tropfen dient. Gemessen wird bei einer Temperatur von 20° C die Zahl der Tropfen, die sich, nachdem die Röhre bis zur oberen Marke mit der betreffenden Flüssigkeit gefüllt ist, langsam von der Haftfläche loslösen. Auf der Glasröhre ist die Zahl der bei derselben Temperatur sich von der Haftfläche loslösenden Tropfen reinen, destillierten Wassers eingraviert, so dass man ohne weiteres die gefundene Zahl zu dieser angegebenen in Verhältnis setzen kann. Dabei erlaubt die eingravierte Skala noch ein annähernd genaues Bestimmen der Flüssigkeit bis auf 0,05 Tropfen. Um nun bei der verschiedenen Eichung der Apparate übereinstimmende, vergleichbare Werte zu erhalten, führt man die Berechnung auf Wasser als Einheit durch. Ist Z die Tropfenzahl für die untersuchte Flüssigkeit und Zw die auf dem Stalagmometer angegebene Tropfenzahl für Wasser, so gibt $\frac{Z \cdot 100}{Zw}$ die Tropfenzahl für die Flüssigkeit, bezogen auf ein „Normalstalagmometer“, welches bei reinem Wasser 100 Tropfen entstehen lässt. Je grösser die Zahl der Tropfen gefunden wird, um so kleiner ist die Oberflächenspannnng der betreffenden Lösung; denn dieselbe ist die Kraft, die den wachsenden Tropfen entgegen der Schwere hindert abzufallen. Olivenöl, Alkohol, Chloroform und viele andere Flüssigkeiten haben eine viel geringere Oberflächenspannung als Wasser. Manche Zusätze, z. B. die Mehrzahl der anorganischen Salze, erhöhen die Oberflächenspannung desselben, andere vermindern sie. Beim Serum des Blutes ist sie viel geringer als beim Wasser. So fand J. Traube beim Gesunden 109—112 „Normaltropfen“.



Nachdem wir nun die physikalischen Eigenschaften von Lösungen und besonders von normalem Blut, die osmotische Konzentration, die Viskosität und die Oberflächenspannung, betrachtet haben, wollen wir untersuchen, ob sich in dem Blut von Menschen mit erhöhtem Blutdruck in dieser Beziehung irgendwelche häufiger zu beobachtenden Aenderungen vorfinden, die u. U. einen Fingerzeig zur Erkennung der wahren Ursachen für dauernde Blutdrucksteigerung geben könnten. Zu dem Zweck haben wir von einer Reihe Patienten, die eine derartige Aenderung ihres Blutdrucks aufwiesen, aus der Armvene je 30 ccm Blut entnommen. Dies haben wir mit Hilfe der oben beschriebenen Methoden und Apparate auf physikalische Zustandsänderungen untersucht. Zum besseren Verständnis der Besonderheiten jedes einzelnen Falles ist es wohl angebracht, der Mitteilung des Ergebnisses der Untersuchungen eine kurze Beschreibung ihres Krankheitszustandes voraufgehen zu lassen. Die Reihenfolge wählen wir so, dass wir mit Beschreibung des Befundes bei dem Patienten mit niedrigstem Blutdruck beginnen, um mit der des höchsten Blutdruckes zu enden.

Krankengeschichten.

1. E. R., Fabrikbesitzer, 36 Jahre, Alkohol- und Nikotingenuss in geringem Masse. 1899 im Anschluss an Gonorrhoe ein Nierenleiden, das 1 Jahr lang behandelt wurde. 1900 Lues. Ausser Primäraffekt nie sichtbare Erscheinungen. 3—4 Schmierkuren. 1905 akut auftretende Nephritis ohne Schmerzen in der Nierengegend. Im Laufe der folgenden Jahre öfter Gelenkverdickungen. Eiweiss seitdem 1—2 pM. 1912 Salvarsankur, da Wassermann'sche Reaktion positiv. Jetzt wieder Gelenkschwellungen. Eiweiss $1^1/_2$ pM. Im Harnsediment Leukozyten und hyaline Zylinder. Der Patient befindet sich in sehr schlechtem Ernährungszustand, kann nicht gehen, Herz nach links verbreitert. 2. Aortenton laut.

Blutdruck 100/80 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,567.
Viskosität des Blutes 4,1, des Serums 1,8.
Oberflächenspannung: 108,3 Normaltropfen.

2. F. K., Pförtner, 57 Jahre alt, geringer Alkohol- und Nikotingenuss. 1898 Schanker. Danach Spritzkur. 1904 Nierenentzündung. Nach 4 Wochen gesund. Seit etwa 1 Jahr Beschwerden von Angina pectoris. Sehr dicker Mann mit arhythmischem Puls von 102 Schlägen. Im Urin nichs Besonderes.

Blutdruck 142/114 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,560.
Viskosität des Blutes 6,3, des Serums 2,0.
Oberflächenspannung: 110,4 Normaltropfen.

3. Dr. A., Arzt, 40 Jahre alt. Sehr erheblicher Nikotingenuss. Mehrere Jahre alimentäre Glykosurie. Häufige Halsentzündungen. Kürzlich nach Erkältung aufgedunsenes Gesicht, Oedeme an den Füssen. Im Urin viel Eiweiss, das nach einer Liege- und Diätkur und nach Tonsillektomie bis auf Spuren verschwindet.

Blutdruck 150/130 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,586.
Viskosität des Blutes 4,6, des Serums 2,1.
Oberflächenspannung: 108 Normaltropfen.

4. R. S., Handlungsgehilfe, 56 Jahre alt, kein Alkohol- und Nikotinmissbrauch. 1911 arteriosklerotische Erscheinungen, Schwindelanfall und leichte Ermüdung des



linken Beines. Seit Juni 1915 Schmerzen im Leib. Lebervergrösserung mit Aszites und starker Gewichtsabnahme. Im Urin nichts Besonderes.

Blutdruck 150/130 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,562.
Viskosität des Blutes 5,7, des Serums 2,3.
Oberflächenspannung: 108,8 Normaltropfen.

5. J. S., Arbeiter, 70 Jahre alt. Kein Nikotin-, jedoch ziemlich starker Alkoholmissbrauch. Seit Juni 1915 Stiche auf der Brust und Atemnot. Untere Lungengrenzen stehen tief, Emphysemthorax mit Schachtelton. Im Urin wenig Eiweiss, einige hyaline Zylinder. Tastbare Arterien hart. Am Herzen leichte systolische Geräusche.

Blutdruck 160/140 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,559.
Viskosität des Blutes 6,5, des Serums 1,9.
Oberflächenspannung: 106,5 Normaltropfen.

6. O. S., Tischler, 50 Jahre alt. Erheblicher Alkoholgenuss. Seit einigen Wochen allmählich zunehmende Oedeme. Ernährungszustand sehr schlecht. Leber stark vergrössert und hart. Auch Milz vergrössert. Abdomen fassförmig mit mässigem Aszites und Kollateralkreislauf. An den Beinen Oedeme.

Blutdruck 170/140 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,558.
Viskosität des Blutes 3,6, des Serums 1,6.
Oberflächenspannung: 107,3 Normaltropfen.

7. O. K., Barbier, 56 Jahre alt. Sehr starker Alkohol- und Nikotingenuss. Pat. wird wegen einer Hemiplegie in benommenem Zustand eingeliefert. Im Urin Spuren von Eiweiss und eine grössere Zahl hyaliner Zylinder.

Blutdruck 185/170 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,576.
Viskosität des Blutes 4,8, des Serums 2,0.
Oberflächenspannung: 108,3 Normaltropfen.

8. M. G., Beamtenfrau, 58 Jahre alt. Seit September 1915 häufig Schmerzen im linken Bein, so dass sie nicht gehen konnte. Kurz vor Weihnachten Erwachen mit gelähmter linker Körperseite. Herz nach beiden Seiten vergrössert. Tätigkeit unregelmässig. Im Urin wenig Eiweiss, keine Zylinder.

Blutdruck 190/125 mm Hg.
Gefrierpunkt des Blutes —0,560.
Viskosität des Blutes 5,8, des Serums 1,6.
Oberflächenspannung: 106 Normaltropfen.

Der besseren Uebersicht wegen stellen wir die Resultate der Untersuchungen in nachstehender Tabelle zusammen.

Nr.	Blutdruck	Gefrierpunkt	Viskosität		Oberflächenspannung (in Normaltropfen)
			a) des Blutes	b) des Serums	
1	100/80	— 0,567	4,1	1,8	108,3
2	142/114	— 0,560	6,3	2,0	110,4
3	150/130	— 0,586	4,6	2,1	108,—
4	150/130	— 0,562	5,7	2,3	108,8
5	160/140	— 0,559	6,5	1,9	106,5
6	170/140	— 0,558	3,6	1,6	107,3
7	185/170	— 0,576	4,8	2,0	108,3
8	190/125	— 0,560	5,8	1,6	106,—

Vergegenwärtigen wir uns nochmals die normalen Worte, die wir als Grundlage für unsere Befunde nehmen können, da sie bei tausendfachen Untersuchungen und Nachprüfungen mit den auch von uns benutzten Apparaten und mit denselben Methoden immer wieder bestätigt wurden, so finden wir den normalen maximalen Blutdruck zwischen 110 und 120 mm Hg, den minimalen zwischen 80 und 90. Der Gefrierpunkt des Blutes von Gesunden wurde stets bei ungefähr —0,56 gefunden. Erniedrigung desselben bis —0,58 und 0,60 wurde beobachtet in manchen Fällen von Nephritis, besonders den verschiedenen Arten der Schrumpfniere, wohl dadurch, dass die Nieren nicht mehr imstande sind, die Schlacken aus dem Blut auszuscheiden. Das bedingt die Erhöhung der molekularen Konzentration, die in der Gefrierpunktserniedrigung ausgedrückt ist. Nicht so genau sind die Viskositätswerte angegeben, sie schwanken zwischen 4 und 6 für Blut und 1,5 und 2,8 für Serum. Die Oberflächenspannung, in „Normaltropfen" angegeben, schwankt zwischen 109 und 112.

Die Wahl unserer Fälle, die erhöhten Blutdruck aufweisen, haben wir absichtlich so getroffen, dass ein Teil derselben auf nephritischer Basis beruht, Fall 3 und 7, ein anderer Teil kein Anzeichen für eine Nephritis bietet. Da sehen wir nun, dass Fall 1, bei dem auch schon längere Zeit im Urin Eiweiss ausgeschieden wird, trotz nicht erhöhter Blutdruckwerte eine, wenn auch ganz geringe Erniedrigung des Gefrierpunktes zeigt. In verstärktem Mass sehen wir das bei Fall 3 und 7, wo wir aus dem klinischen Bild an eine Schrumpfniere denken mussten. Dagegen haben alle andern Fälle trotz Blutdrucksteigerung bis auf 190 mm einen völlig normalen Gefrierpunkt. Sie besitzen also demgemäss normale molekulare Konzentration des Blutes, die bei den Nephritisfällen vermehrt ist. Aus diesen Befunden ist der Schluss erlaubt, dass

1. Blutdrucksteigerung völlig unabhängig sein kann von einer Vermehrung der molekularen Konzentration des Blutes und

2. dass molekulare Konzentrationssteigerung — wenigstens nach unseren Untersuchungen und nach den Angaben der Literatur — von der Nephritis abhängig ist. Damit tritt die Bedeutung des Blutdrucks, wenn wir ihn letzten Endes auf die arteriellen Membranen zurückführen, gewissermassen als osmotische Funktion vollständig zurück. Da aber dem Blute im Körper die Aufgabe der osmotischen Regulierung der Gewebe zukommt, so ergibt sich daraus, dass diese nur von den Kapillaren vorgenommen wird, die eine Beeinflussung des Blutdrucks nicht zustande bringen.

Was die Viskosität anbelangt, so zeigen sich bei unseren Fällen Schwankungen, die man weder mit der Blutdrucksteigerung noch mit Aenderungen der molekularen Konzentration in Zusammenhang bringen kann. Bedenkt man die einzelnen Quotienten dessen, was man klinisch Viskosität nennt, also die Reibung des Plasmas in sich, die Reibung der Blutkörperchen an einander und am Plasma, so kommt man zu dem Schluss, dass eine eindeutige Auslegung von Viskositätsschwankungen nicht möglich ist.



Dasselbe gilt von der Oberflächenspannung. Wir sehen auch dabei keine Abhängigkeit von der Höhe des Blutdrucks, keine Abhängigkeit von der molekularen Konzentration.

Wir kommen also durch unsere Untersuchungen zu dem einwandfreien Schluss, dass die Blutdruckerhöhung ihre Erklärung nicht in physikalischen Zustandsänderungen des Blutes findet. Wir werden eher zu der Anschauung gebracht, dass jede Blutdrucksteigerung durch Verengerung der kleinen Arterien — sei es nun durch endarteriitische Prozesse oder durch einen Reizungszustand der Vasomotoren — im allgemeinen bedingt ist.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Brugsch für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) Warburg, Experimentalphysik. — 2) du Bois-Reymond, Physiologie des Menschen und der Säugetiere. — 3) Nicolai, Die Mechanik des Kreislaufs in Nagel's Handbuch der Physiologie des Menschen. — 4) Geisböck, Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. — 5) Brugsch-Schittenhelm, Lehrbuch klin. Untersuchungsmethoden. 3. Aufl. 1916. — 6) Schade, Technik der medizinisch wichtigsten physiko-chemischen Untersuchungsmethoden in Brugsch-Schittenhelm, Technik der speziellen klinischen Untersuchungsmethoden. — 7) Neu, Experimentelle und klinische Blutdruckuntersuchung. Dissertation. Heidelberg 1902. — 8) Determann und Weil, Untersuchungen über Viskosität und Gasgehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Md. Bd. 70. — 9) Determann, Die Viskosität des menschlichen Blutes. Wiesbaden 1910. — 10) Derselbe, Demonstration eines neuen Viskosimeters. Kongr. f. innere Med. 1911. — 11) Derselbe, Klinische Untersuchungen über die Viskosität des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. — 12) Bence, Ebendas. Bd. 58.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



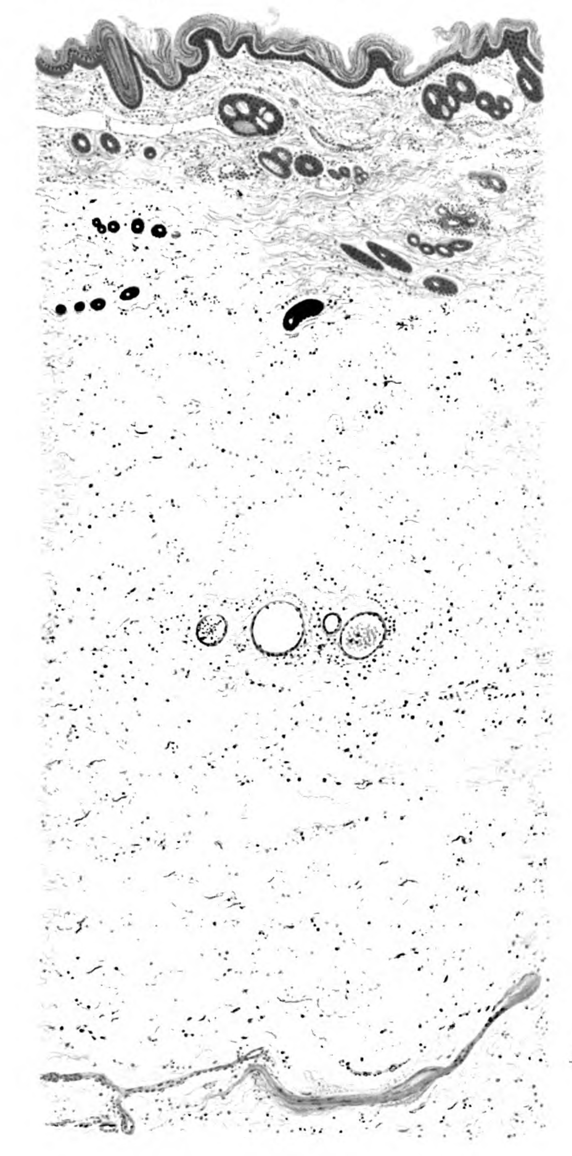


Fig. 1.

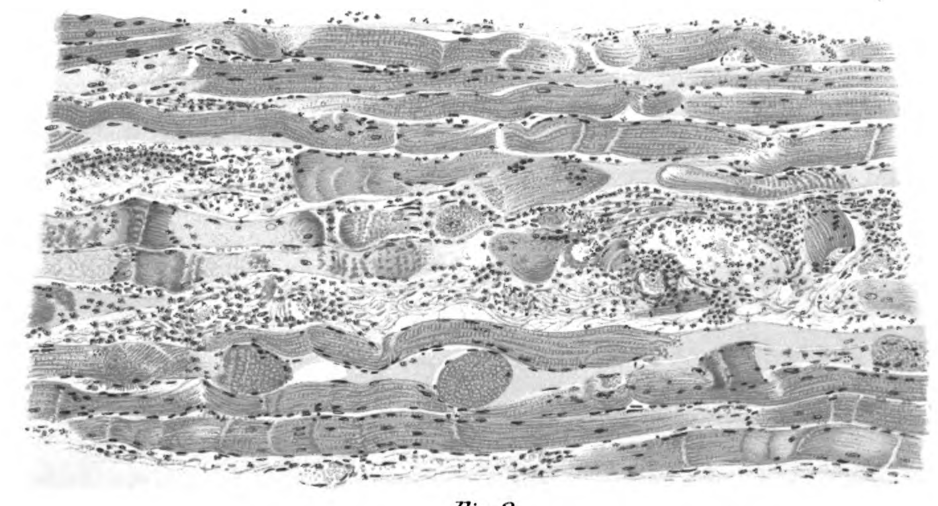


Fig. 2.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ACHTZEHNTER BAND. DRITTES HEFT.
(SCHLUSS DES BANDES.)
MIT 1 ABBILDUNG, 1 DIAGRAMM UND 38 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1916.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 14. November 1916.

Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.

Grundriss der klinischen Diagnostik

von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **G. Klemperer.**
Neunzehnte neubearbeitete Auflage.
1915. 8. Mit 2 Tafeln und 56 Textfig.
Gebunden 4 M.

Venenpuls- und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens
nach eigenen Methoden.
Mit Vorwort von Prof. Dr. Friedr. Kraus
von Stabsarzt Dr. **Reinhold Ohm.**
1914. gr. 8. Mit 61 Originalkurven und 15 Zeichnungen im Text. 5 M.

Moderne Radium- und Thoriumtherapie

bei der Behandlung der Geschwülste, der Gicht, der rheumatischen Erkrankungen, der Neuralgien und der Blutkrankheiten
von Prof. Dr. **A. Bickel.**
Vortrag. gr. 8. 1914. 1 M.

Lehrbuch der Meeresheilkunde

für Aerzte und gebildete Laien
von Prof. Dr. **A. Hiller.**
1913. gr. 8. Mit 1 Karte u. 11 Abbildungen im Text. 7 M.

Chirurgische Technik zur normalen und pathologischen Physiologie des Verdauungsapparates

von Prof. Dr. **A. Bickel** und Dr. **G. Katsch.**
1912. gr. 8. Mit 6 Taf. und Textfig. 12 M.

Praktikum der physiologischen und pathologischen
Chemie
nebst einer Anleitung
zur anorganischen Analyse für Mediziner
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **E. Salkowski.**
Vierte vermehrte Auflage.
1912. 8. Mit 10 Textfiguren und 1 Spektraltafel in Buntdruck. Gebd. 8 M.

Klinik der Nervenkrankheiten.

Ein Lehrbuch für Aerzte und Studierende.
Mit Vorwort von Prof. G. Klemperer
von Dr. **Leo Jacobsohn.**
1913. gr. 8. Mit 367 Textfiguren u. 4 Tafeln in Farbendruck. 19 M., gebd. 21 M.

Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.

Die Fäzes des Menschen

im normalen und krankhaften Zustande mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsmethoden
von Prof. Dr. **Ad. Schmidt**
und Prof. Dr. **J. Strasburger.**
Vierte neubearbeitete und erweiterte Aufl.
Mit 15 lithogr. Tafeln und 16 Textfiguren.
1915. gr. 8. 22 M.

Handbuch
der allgemeinen und speziellen
Arzneiverordnungslehre.

Auf Grundlage des Deutschen Arzneibuches 5. Ausgabe und der neuesten ausländischen Pharmakopöen
bearbeitet von
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **C. A. Ewald**
und Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Heffter.**
Mit einem Beitrag
von Prof. Dr. E. Friedberger.
Vierzehnte gänzlich umgearbeitete Aufl.
1911. gr. 8. Gebd. 18 M.

Der jetzige Stand der Krebsforschung

von Geh. Med-Rat Prof. Dr. **G. Klemperer.**
Referat, erstattet in der Generalversammlung des Deutschen Zentralkomitees für Krebsforschung am 18. Mai 1912.
1912. gr. 8. 2 M.

Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten

von **E. von Behring** (Marburg).
1912. gr. 8. Mit Abbildungen im Text, Tabellen und farbiger Tafel. 15 M.

Ueber das konditionale Denken

in der Medizin und seine Bedeutung für die Praxis
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **D. v. Hansemann.**
1912. gr. 8. 5 M.

Drei Vorträge über Tuberkulose

von **Johannes Orth.**
1913. gr. 8. Mit 2 Kurven im Text. 2 M.

Lehrbuch der Physiologie

von **L. Hermann.**
Vierzehnte umgearbeitete und vermehrte Auflage. gr. 8. Mit 274 Textfig. 1910.
18 M.



XXII.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Die Frage des Diabetes mellitus in organätiologischer Beziehung.

Von

Theodor Brugsch,

stellvertretender Direktor der Klinik.

Im vorigen Jahre hat K. A. Heiberg-Kopenhagen die Krankheiten des Pankreas in ausgezeichnet kritischer Weise monographisch dargestellt und einen Teil der Abhandlung — und nicht etwa den geringsten — der Frage der Pankreasätiologie des Diabetes mellitus gewidmet. Heiberg stützt sich dabei nicht nur auf die Weichselbaum'schen Untersuchungen über die Veränderungen der Langerhans'schen Inseln beim Diabetes mellitus, sondern auch auf seine eigenen im grossen ganzen damit übereinstimmenden Befunde. Dass überhaupt Befunde — quantitative und qualitative Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln — beim Diabetes gefunden werden, ist in dieser Darstellung fast schon Fundament, Voraussetzung: Heiberg geht sogar weiter, wie z. B. folgende Kapitelüberschrift zeigt.

„Welche Anhaltspunkte für die Beurteilung des Zustandes des Pankreas liefern die bei chronischer Glykosurie und Diabetes mellitus auf klinischem Wege erhaltenen Aufschlüsse?"

Es ist dieser Abschnitt zwar nur kurz, indessen zusammenfassend und von Wichtigkeit, weshalb hier der Inhalt zum Teil mit des Autors eigenen Worten wiedergegeben werden darf.

Bei Glykosurien mit äusseren Sekretionsstörungen des Pankreas (Kreatorrhöe, Steatorrhöe, Fermentmangel) handelt es sich vermutungsweise um eine allgemeine Sklerose des Drüsengewebes.

Auch ohne äussere Pankreassekretstörungen wird man, wo ein Uebergreifen von den Nachbarorganen aus stattfinden kann, bei gleichzeitiger Leberzirrhose und Hämochromatose und vielleicht bei vielen Fällen von Blutdrüsenkrankheiten im allgemeinen Pankreatitis annehmen können.

„Findet sich bei Gallenwegkrankheiten von chronischem Typus Glykosurie, so deutet dies auch mehr auf eine allgemein ausgebreitete interstitielle Erkrankung des Pankreas als auf elektives Inselleiden; die Prognose ist daher in solchem Falle einigermassen gut, und es besteht grössere Aussicht auf Wiederherstellung als bei dem elektiven Inselleiden. — Das Vorhandensein allgemeiner Arteriosklerose darf nur mit grosser Vorsicht zu Schlüssen über die ätiologischen Verhältnisse des Pankreasleidens verwendet werden.



Ein Leiden des Nervensystems — z. B. Tumor cerebri, Tabes dorsalis oder dergl. —, das man so oft mit gleichzeitig vorhandenen Glykosurien hat in Zusammenhang bringen wollen, deutet nicht darauf hin, dass das Pankreas dabei unbeschädigt ist; die hier vorliegenden Untersuchungen über den Zustand des Pankreas haben stets gleichzeitige Beschädigungen dieser Drüse ergeben.

Je frischer ein Fall von Diabetes ist, um so grössere Wahrscheinlichkeit besteht dafür, akute Veränderungen des Pankreas anzutreffen. Eine andere Sache ist es, dass wir in Fällen, wo die Anamnese augenscheinlich auf dieselbe Dauer hinweist, höchst verschiedene Bilder finden können; in einigen dominieren die frischen qualitativen Veränderungen, die jedoch nicht zum Uebersehen der quantitativen verleiten dürfen; in anderen sieht man nur den quantitativen Defekt der Inseln. Dies kann nun entweder darauf beruhen, dass man nicht die ersten Aeusserungen der Krankheit sieht, oder es ist die in manchen Fällen vielleicht ziemlich gradweise Entstehung, die den Unterschied bedingt — der jedoch auch, wo man den heftigen akuten Krankheitsbildern begegnet, seine Ursache darin haben kann, dass hier ein rezidivierender Anfall vorliegt."

Zum Verständnis der bei Diabetes mellitus erhobenen qualitativen Veränderungen am Pankreas, auf die Heiberg basiert, seien resumierend für den Leser die Untersuchungsergebnisse angeführt, die Weichselbaum an 183 Fällen hat erheben können. Weichselbaum[1]) betont, dass er keinen Fall von Diabetes ohne Pankreasveränderungen gesehen hat, insofern muss nach ihm ein inniger Zusammenhang zwischen beiden bestehen.

Die Pankreasveränderungen sind mikroskopischer Natur. In allen 183 Fällen wurden diese Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln festgestellt, wodurch die letzteren der Funktion beraubt werden und schliesslich untergehen. Die Gegner der „Inseltheorie" weist Weichselbaum ab, indem er die Selbständigkeit der Insel verteidigt, und die von manchen Autoren (Karakaschef, Herxheimer, Marchand) unterstützte Balancementtheorie bestreitet. Aus seinen Untersuchungen schliesst er, dass weder fötal, noch postfötal die Neubildung der Inseln aus den Tubuli, noch der umgekehrte Vorgang stattfinde und die Inseln als selbständige und konstante Gebilde, deren Neubildung von den Ausführungsgängen erfolgt, zu einer selbständigen Funktion befähigt sind. Damit will Weichselbaum die Inseltheorie befestigt haben. Ausser der Verminderung der Zahl der Inseln und Verkleinerung ihrer Volumen sollen die Veränderungen in verschiedenartigen degenerativen Prozessen bestehen und in manchen Fällen auch in Blutungen in den Inseln, denen er aber eine unbedeutende Rolle zuschreibt. Im Einklang mit dem Tierexperiment, wo bei geringer Ausdehnung der Pankreasexstirpation die Glykosurie ausbleiben kann, müssen auch bei menschlichem Diabetes die Veränderungen an den Inseln einen gewissen Grad erreichen, um Diabetes hervorzurufen. Andererseits sieht er eine völlige Uebereinstimmung des anatomischen

1) Weichselbaum, Ueber die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien. März 1910.



Befundes mit dem klinischen Bilde, indem der Schwere der drei anatomischen Hauptveränderungen (siehe unten) die verschiedenen klinischen Formen von Diabetes entsprechen. Die Besserung und Heilung der Krankheit, welche während des Dekursus in manchen Fällen beobachtet wird, ist nach ihm durch kompensatorische Regenerationsvorgänge und Hypertrophie der Inseln zu erklären, wobei auch vollwertige Inseln gebildet werden. Der Regenerationsvorgang soll meistens doch ein beschränkt kompensatorischer sein, denn die neugebildeten Inseln sollen keine vollwertigen, sondern rudimentäre Gebilde bleiben. Die Regeneration soll auch aus den Ausführungsgängen erfolgen. Die bedeutsamste der Veränderungen an den Inseln, diese, welche sich auf diejenigen Fälle von Diabetes bezieht, bei welchen von anderen Autoren keine Abweichungen von der Norm bemerkt wurden, bezeichnet er als hydropische Degeneration. Sie besteht in Aufhellung und Verflüssigung (Vakuolisation) des Protoplasmas der Inselepithelien, im Auftreten von lymphozytenähnlichen Zellen durch Verschmälerung des Protoplasmas und der Kerne, in kleinzelliger Infiltration und Vermehrung des peri- und intrainsulären Bindegewebes. Der Vorgang führt zur Verkleinerung und Untergang der Inselepithelien, also zur Atrophie der Insel. Der Prozess wird eingeleitet durch Auftreten von kleinen mit Eosin färbbaren Körnchen, die für die genannte Degeneration besonders charakteristisch sein sollen, denn ein etwas der hydropischen Degeneration ähnliches Bild wurde von Weichselbaum in seinen Kontrolluntersuchungen bei anderen Krankheiten (Tuberkulose) gesehen, doch die für hydropische Degeneration so charakteristischen Körnchen wurden da vermisst. Die Atrophie, die er anfangs als selbständigen Vorgang aufgefasst hat, bei genauerer Untersuchung aber als Folge und Ausgang der hydropischen Degeneration, soll eine wichtige Bedeutung für das Erlöschen der Funktion der Inseln, die durch die hydropische Degeneration nur herabgesetzt ist, haben. Die Regenerationsvorgänge an den Inseln sollen bei dieser Veränderung nur rudimentäre Inseln liefern, die wieder einer Degeneration anheimfallen. Die hydropische Degeneration ist die häufigste (in 53 pCt. aller Fälle) Veränderung. Sie bezieht sich klinisch auf die schwerste Form der Krankheit, soll das jugendliche Alter betreffen und ist nie mit Arteriosklerose verbunden, soll also auch von dieser unabhängig sein. Hierzu rechnet Weichselbaum auch den „Diabète maigre“ und den „reinen Diabetes“ von Naunyn und alle diejenigen Diabetesfälle, wo die anatomischen Untersuchungen ein negatives Resultat ergaben. Aetiologie: hereditäre Momente, angeborene Schwäche und eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Insel. Die zweithäufigste Veränderung (in 43 pCt. der Fälle) ist die Sklerose und chronische, peri- und intrainsuläre Entzündung, die im Gegensatz zu der vorher beschriebenen Veränderung bei älteren Leuten (über 50 Jahre) und fast stets mit Arteriosklerose des Pankreas vergesellschaftet vorkommt, so dass Weichselbaum die letztere (mit wenigen Ausnahmen, wo andere Momente mitspielen, z. B. Verstopfung des Ductus pancreaticus durch Konkrement in 2 Fällen und in 3 Fällen von Karzinom) als Ursache der Inselveränderung annimmt, wobei die Gefässerkrankung eine chronische interstitielle peri- und intralobuläre Entzündung hervorruft,



die auf die Inseln übergreift. Die peri- und intralobuläre Entzündung ist oft von einer Lipomatose begleitet, die manchmal nur Teilerscheinung einer Adipositas universalis ist. Unter dem Einfluss des gewucherten Bindegewebes, die das Wesen dieser Veränderung ausmacht, werden die Inseln auseinander gedrängt, in mehrere Stücke gespalten und komprimiert, so dass ihre Epithelien eine Verkleinerung erleiden und als Resultat dieses Prozesses eine langsam sich entwickelnde Atrophie der Insel eintritt. Klinisch: hohes Alter, leichte Form des Diabetes, protrahierter Krankheitsverlauf, wenig Zucker. Hierher soll der „Diabète gras", der „Lipogene Diabetes" von Kisch, der Diabetes, der auf Stein- und Karzinomverschluss des Ausführungsganges beruht, auch der Diabetes bei chronischem Alkoholismus, Leberzirrhose und Herzfehler gehören. Bei der zweiten Form soll es zu ausreichenden hypertrophischen und Regenerationsprozessen kommen, womit sich die Besserung und Heilung erklären lässt; andererseits sei die transitorische, nicht dauernde Besserung auf die Wirkung der Arteriosklerose zurückzuführen. Weniger häufig (in 28 pCt. der Fälle) ist die hyaline Degeneration. Diese ist eine wenig selbständige Form, da sie häufiger in Kombination mit der zweiten Form, manchmal auch mit der hydropischen Degeneration einhergehe. Bei dieser Veränderung soll das die Inselgefässe begleitende Bindegewebe seine Spindelzellen verlieren, aufquellen und zu einer homogenen kern- und gefässlosen Masse verwandelt werden, und allmählich an Umfang zunehmend, auf die Inselzellbalken komprimierend wirken. Auch die hyaline Degeneration soll somit die Insel zur Veränderung und Untergang bringen. Die dritte Form findet sich ebenfalls bei älteren Individuen (über 50 Jahre) und ist auch stets von Sklerose der Arterien begleitet, so dass Weichselbaum auch hier einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Prozessen annimmt; manchmal betrifft sie auch jüngere Personen zwischen 27 und 40 Jahren und dann ohne Arteriosklerose.

Allerdings soll bei der zweiten und dritten Form der Arteriosklerose eine wichtige Rolle zukommen, da diejenigen Noxen, die die Arteriosklerose hervorrufen, die Entstehung des Diabetes begünstigen.

Den Veränderungen des Drüsenparenchyms, und zwar der Atrophie versagt Weichselbaum die entscheidende Rolle bei der Entstehung des Diabetes, da sie nicht konstant bei Diabetes vorkommt und in den schwersten Fällen von hydropischer Degeneration vermisst wird. Verhältnismässig wenig häufig soll sie in Fällen mit Verschluss des Ductus pancreaticus und in Fällen von Pankreaskarzinom beobachtet werden. Weichselbaum bemerkt, dass die Gewichtsabnahme selten auf Schwund des Parenchyms zurückzuführen ist; vielmehr kann die Atrophie und Verminderung der Zahl der Inseln zur Gewichtsabnahme der Drüse beitragen. Die fettige Degeneration, welche manche Autoren (Hansemann, Karakaschef) als häufiges Vorkommen bei Diabetes hervorheben, ist nach Weichselbaum keine konstante Erscheinung bei dieser Krankheit. In anderen Veränderungen des Drüsenparenchyms — dem Vorkommen besonderer Zellformen, Veränderungen der Ausführungsgänge, Fettnekrose und Regeneration von Drüsenparenchym — findet Weichsel-



baum auch nichts für Diabetes Charakteristisches, und diese Momente stehen nach ihm in keinem ursächlichen Zusammenhang zum Diabetes.

Zur Stütze seiner Anschauung hat Weichselbaum mehrere Kontrolluntersuchungen des Pankreas von Nichtdiabetikern vorgenommen und bei keiner anderen Krankheit die für den Diabetes charakteristischen Veränderungen an den Inseln gefunden.

Mit dem Ausbau der Lehre der insularen Veränderungen beim Diabetes, wie sie jetzt durch Heiberg stattgefunden hat, erhebt sich für die Klinik die Verpflichtung, zu der Frage Stellung zu nehmen, um so mehr, als bislang eine rückhaltlose Identifizierung des sogenannten Pankreasdiabetes, d. h. des durch Pankreasexstirpation erzeugten Diabetes mit dem klinischen Diabetes niemals stattgefunden hat.

Da wir uns seit langem experimentell und klinisch mit den einschlägigen Fragen befasst haben, so machen wir darum den Versuch zu einer solchen Stellungnahme, wobei wir von vornherein betonen, dass es allerdings ausserhalb unserer fachlichen Kompetenzen liegt, pathologisch-anatomische Befunde zu erheben, dass es vielmehr uns darauf ankommt, durch Kombination experimentell-biologischer Ergebnisse und klinischer Beobachtungen Gesichtspunkte in der bisher leider eintönigen und organätiologisch ergebnislosen Diabeteslehre aufzufinden, die für die weitere Forschung befruchtend wirken könnten.

Zunächst erhebt sich die Frage, ist der von v. Mering und Minkowski entdeckte experimentelle Pankreasdiabetes ein Diabetes, der durch Fortfall der Langerhans'schen Inseln erzeugt wird, oder ein solcher, der durch Fortfall des Drüsenparenchyms eventuell sogar durch Fortfall beider erzeugt wird? Wie weit gibt die Literatur hierüber eine klare Antwort und welche experimentelle Beweise lassen sich dafür erbringen?

Diese Frage lässt sich durch die Experimente von Mac Callum und die von Laguesse (Atrophie des Drüsenparenchyms nach Unterbindung der Gänge bei Hund und Kaninchen) noch nicht als erbracht ansehen. Wir können aber eine eigene experimentelle Untersuchung anführen, die gleichzeitig das Verhalten der äusseren Funktion des Pankreas berücksichtigt und so in schlüssiger Weise die Rolle des Parenchyms des Pankreas gegenüber dem Insularapparat abgrenzt.

Einem **Schäferhund** von 10 kg Gewicht wurden von mir am 17. 12. 1915 sämtliche Ausführungsgänge unterbunden, nachdem mit äusserster Vorsicht das Pankreas vom Duodenum abgelöst worden war. Am 18.—23. 12. zeigt der Harn eine schwache Trommer'sche Reduktion, dreht aber polarimetrisch nicht. Am 23. 12. ist die Operationswunde verheilt. Der Hund, der gemischte Kost erhält, frisst ausserordentlich reichlich, magert aber zusehends ab; der Stuhl ist massig. Die Ernährung besteht täglich vom 23. 12. ab in 150 g Hundekuchen; am 28. 12., 29. 12. und 30. 12. bekommt der Hund täglich 150 g Pferdefleisch und 60 g Rinderfett (geschmolzen). Der Kot wird durch mit der Nahrung verabreichtes Karmin abgegrenzt.

Die Kotmenge beträgt frisch 489 g, getrocknet 210 g; der Kot enthält **11,605 g N** und **87,7 pCt. Fett,** insgesamt **184,17 g Fett,** wovon rund 12,6 pCt. Fettsäuren und 87,4 pCt. Neutralfett waren.

In Anbetracht des grossen Stickstoffwertes muss angenommen werden, dass der grösste Teil des Stickstoffwertes als NH_3 zum Vorschein gekommen war. Im Kot waren indessen frisch, mikroskopisch Muskelfasern nachzuweisen.



Der Gehalt des Pferdefleisches an N betrug in 100 g = 3,88, in 450 g = 17,46, ausgegeben = 11,60; resorbiert daher 5,86 = **33,5 pCt.**

Von den verabreichten 180 g Fett wurden 184,17 g wiedergefunden; da ein geringer Fettgehalt des Pferdefleisches anzunehmen war, ist der erhöhte Wert zu erklären; es wurde also vom **Fett nichts resorbiert.**

Der Hund schied vom 23. 12. ab keine reduzierende Substanz mehr aus, magerte auf Haut und Knochen bis auf 6,5 kg ab und wurde am 2. 1. 1916 wegen seines elenden Zustandes getötet.

Bei der Sektion zeigte sich das Pankreas am Duodenum durch speckiges Gewebe fest verwachsen; beim Ablösen vom Darm finden sich stark erweiterte Gänge. Aeusserlich ist das Pankreas derb, trübe, im ganzen reduziert. Läppchenzeichnung noch angedeutet sichtbar. Die mikroskopische Untersuchung ergibt ausserordentlich gut erhaltene Langerhans'sche Inseln. Stark erweiterte Gänge, reichliche periazinöse Bindegewebsentwickelung und Degeneration des Parenchyms.

Es ist dieser Befund aus einer grösseren Untersuchungsreihe herausgenommen worden, die von mir zur Lösung der Frage des Einflusses des äusseren Sekretes des Pankreas auf die Darmverdauung angestellt wurde. Sie ergibt im Einklang mit anderen vollständig gelungenen Unterbindungen der Pankreasgänge die Tatsache, dass in der Tat der **völlige** Abschluss des Pankreassaftes vom Darm praktisch zu einem völligen Versagen der Fettresorption und verschlechterter Fettspaltung und zu einer mangelhaften Ausnutzung des Eiweisses (Resorption von nur $^1/_3$) führt. Bessere Ausnutzungszahlen sind auf Hereingelangen von kleinen Mengen Pankreassaft (durch irgend einen kleineren übersehenen Gang) in den Darm zurückzuführen. Ein Ueberwandern eines internen Hormons bei Abschluss des Pankreassaftes gibt es nicht[1]. Dagegen bleibt, selbst wenn alle Störungen der Darmverdauung im gleichen Masse wie beim Hunde, dessen Pankreas völlig exstirpiert ist, auftreten, die Glykosurie bzw. der Diabetes aus.

Die geringe Trommer'sche Reduktion in den ersten Tagen post operationem beruhte nicht auf Zuckerausscheidung.

Ich halte den angeführten Versuch beweisend gegenüber den Versuchen von Mac Callum und Laguesse; weil in diesen Fällen die wirklich gelungene Eliminierung des Drüsenparenchyms in funktioneller Beziehung nicht erbracht wurde.

1) Die Tatsache, dass Abschluss des Pankreassaftes vom Darm, wie sich hier in schönster Weise experimentell zeigt, eine vollständig fehlende Fettaufsaugung ergibt, rückt die in meinen früheren Arbeiten mit grossem Nachdruck betonte verschlechterte Fettausnutzung bei Pankreaserkrankungen diagnostisch wieder ins rechte Licht (vgl. die gesamte Literatur hierüber bei Heiberg). Früher war es mir niemals gelungen, einwandfrei sämtliche Pankreasgänge beim Hunde zu unterbinden, was in meinen neueren Versuchen mir gelungen ist. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass der beste Indikator für die Störung der äusseren Pankreasfunktion der Fettausnutzungsversuch ist. Dadurch werden alle sog. Proben usw. und auch die Fermentproben für die Pankreasdiagnostik überflüssig. Die gesamten Versuche über die Pankreasgangsunterbindungen werden nach dem Kriege, vor allem im Hinblick auf die Frage der Art und Weise der Fettverdauung und Fettresorption veröffentlicht.



Dass in meinem Fall die Langerhans'schen Inseln prächtig erhalten waren, beweist deren Bedeutung für das Nichteintreten des Diabetes.

Man darf also den unbedingten Schluss ziehen, dass der durch Exstirpation des Pankreas erzeugte experimentelle Diabetes ein **insularer** Diabetes ist; die zweite Frage ist die, ob der insulare experimentelle Diabetes identisch ist mit dem klinischen Diabetes mellitus des Menschen.

Diese Frage ist des öfteren diskutiert[1][2]), zuletzt von Gigon[3]).

In dieser Hinsicht möchte ich folgendes anführen: Der insulare Diabetes durch Pankreasexstirpation ist kompliziert durch den Ausfall der äusseren Pankreasfunktion, mithin müssen infolge des Fortfalles der Fettresorption, durch den starken Ausfall der Stickstoffresorption an sich schon Störungen (Inanition) zustande kommen, die den Exitus des Hundes mehr oder minder bald herbeiführen; dazu kommt die schwere Glykosurie. Ein pankreasdiabetischer Hund ist wie ein Licht, das an zwei Enden brennt! Der frühzeitig (nach 2—4 Wochen) auftretende Exitus des Hundes kann also an sich nicht pathognomonisch genannt werden, er fällt gewissermassen der durch Diabetes komplizierten Inanition zur Last. Im übrigen stellt der Pankreasdiabetes eine dauernde glykosurische Störung dar, die zwischen der leichten diabetischen Störung des Menschen und der schwersten diabetischen Störung des Menschen steht. Hierfür kann als Massstab der Quotient D : N, der beim Pankreasdiabetes 2,8 beträgt, herangezogen werden; der Quotient besagt, dass beim pankreasdiabetischen Hunde im Umsatz auf 6,25 g Eiweiss (= 1 g N) 2,8 g ausgeschiedene Dextrose entfällt. Gigon stellt die vormals oft diskutierte Frage: Wird beim experimentellen totalen Pankreasdiabetes überhaupt noch Zucker im Organismus auf normalem Wege verbraucht? Und beantwortet sie mit dem Schlusssatz: Eine Verwendung von Zucker scheint nach Ausfall des Pankreas auch zur Deckung eines vermehrten Energiebedarfes nicht mehr möglich. Die Fragestellung ist, wie ich hier betonen muss, falsch gewählt; wenn der Hund enteral und parenteral keine Kohlenhydrate dissimilieren kann und ein Teil des ausgeschiedenen Zuckers genetisch noch auf das zersetzte Eiweiss zu beziehen ist, so verbrennt er eben keinen Zucker. Dass der Hund daneben aber N-freie Komplexe noch **muss** verwerten können, lehrt doch die einfache Beobachtung, da der Hund ja noch zu Muskelleistungen jeder Art befähigt ist! Ob es Zucker ist, ob sonstiges Säure- oder Fettmolekül, was ihm zur Quelle der Muskelkraft dient, ist dabei völlig gleichgültig. Es muss immer wieder betont werden, dass intermediär Bruchstücke verbraucht werden, und zwar hier N-freie der Eiweissmoleküle oder des Fettes. Die Fragestellung darf daher nicht so gestellt werden, wie sie Gigon stellt, sondern muss lauten: Ist der Pankreasdiabetes zu noch grösserer Zuckerbildung fähig, als sie beim Hunger oder kohlenhydratfreier Diät durch den Quotienten D : N = 2,8 ausgedrückt wird? Die Antwort lautet einwandfrei ja! Man kann 1. durch Adrenalin die Zuckerbildung noch

1) Falta, Ergebnisse d. inn. Med. Bd. 2.
2) Brugsch, Pankreasdiabetes. Therap. d. Gegenw. 1910.
3) Gigon, Ergebnisse d. inn. Med. Bd. 9.



steigern, 2. durch Phlorizin. Mit anderen Worten: es ist möglich, experimentell die Zuckerbildung beim Pankreasdiabetes noch auf eine solche Höhe zu bringen, wie sie beim Menschen in der schwersten Form beobachtet werden kann. Damit im Zusammenhang steht, dass der pankreasdiabetische Hund im allgemeinen nicht durch Säureintoxikation (Coma diabeticorum) zugrunde geht. Auf diesen von mir zuerst hingewiesenen Unterschied[1]) muss ich auch heute noch als gewichtig hinweisen; gewiss ist zu berücksichtigen, dass der Hund als Fleischfresser viel weniger zur Azidosis neigt als etwa der Mensch, der, weil er gemischte Nahrung isst, leicht die physiologische (Hunger- oder Kohlenhydratkarenz) Azidosis bekommt. Es handelt sich aber gar nicht bei der Diskussion der Frage, wie von den Autoren missverstanden zu sein scheint, um die physiologische Azidosis, die eben beim Menschen bei Kohlenhydratkarenz eintritt, beim Hunde, dem Fleischfresser aber nicht, sondern um die pathologische. Sobald man aber die Zuckerausscheidung beim pankreasdiabetischen Hunde durch Phlorizin in die Höhe treibt, tritt Azidosis ein. Es ist das so zu verstehen, dass nunmehr Störungen des Fettabbaues eintreten, die, solange nur Zuckerbildung aus Eiweiss statthatte, vermieden wurden. Insofern ist — auch wenn die Azidosis nur einen sekundären Vorgang bedeutet — diese doch für den Pankreasdiabetes pathognomonisch.

Aus diesem Grunde stellt für gewöhnlich, wie Minkowski treffend bemerkt, die Azidosis beim pankreasdiabetischen Hunde eine Komplikation dar: sie tritt nur bei Infekten, Fieber usw., also bei Komplikationen ein. Es ist übrigens auch nicht unwahrscheinlich, dass Hunde, die lange vor der Pankreasexstirpation mit kohlenhydratreicher Kost gefüttert wurden, nach dem Pankreasdiabetes schneller eine Azidosis im Rahmen der physiologischen Azidosis bekommen.

Eine weitere unterscheidende Eigenheit findet sich sodann noch beim experimentellen Pankreasdiabetes, die nicht genug betont werden kann, nämlich die Steigerung des Stickstoff- und Fettumsatzes! Nach den Untersuchungen von Falta, Grote und Staehelin[2]) tritt nach der Pankreasexstirpation eine erhebliche (bis 500 pCt.!) Steigerung des Stickstoffumsatzes und auch des Fettumsatzes (bis zu 88 pCt.) gegenüber der Norm ein, was in Summa zu einer wesentlichen Steigerung des Gesamtumsatzes führt [vgl. auch die Untersuchungen von Mohr[3]), Falta und Whitney[4])]. Demgegenüber kann selbst für den schwersten Fall von Diabetes mellitus eine erhebliche Steigerung des Gesamtumsatzes nicht konstruiert werden.

Ich habe durch zwei meiner Mitarbeiter[5]) in der Voit-Pettenkoferschen Kammer Respirationsversuche anstellen lassen, und bei einem

1) Brugsch, Pankreasdiabetes. Therapie d. Gegenwart. — Brugsch und Bamberg, Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1910.

2) Falta, Grote und Staehelin, Hofmeister's Beitr. Bd. 10.

3) Mohr, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 3.

4) Falta und Whitney, Hofmeister's Beitr. Bd. 11.

5) Eugene F. Du Bois and Borden S. Veeder, The total energy requirement in Diabetes mellitus. Arch. of int. med. January 1910. Vol. 5. p. 37—46.



schweren Fall von Diabetes bei einem Körpergewicht von 70,4 kg 34,5 Kal. Umsatz, bei einem leichten Fall von Diabetes bei einem Körpergewicht von 68 kg 31,7 Kal. pro Kilo Körpergewicht gefunden. Die Untersuchungen von Benedict und Joslin[1]), die an Diabetikern eine Steigerung des Umsatzes von 20 pCt. ergeben haben, sind für die Frage wegen der Schwierigkeit des Vergleiches mit normalen Individuen nicht geeignet, sie widersprechen auch der alten klinischen Erfahrung, dass gerade die schwersten Diabetiker, wenn sie auf rationelle Diät eingestellt sind bzw. selbst unterernährt werden, keinen erhöhten Umsatz aufweisen, im Gegenteil sogar einen gegen die Norm erniedrigten!

Schliesslich möchten wir noch auf einen Unterschied gegenüber dem klinischen Diabetes mellitus hinweisen. Es ist eine allgemein bekannte Erscheinung, dass beim Diabetes die Polyurie dem Grade der Zuckerausscheidung im gewissen Sinne parallel geht.

v. Noorden[2]) gibt in dieser Hinsicht einige Durchschnittswerte an:

Harnmenge	spez. Gew.	Zucker	
1500— 2500 ccm	1025—1030	2—3 pCt.	(Harnmenge: 1—2 fache der Norm)
2500— 4000 „	1030—1036	3—5 „	„ 2—3 „ „ „
4000— 6000 „	1032—1040	4—7 „	„ 3—5 „ „ „
6000—10000 „	1036—1046	6—9 „	„ 5—8 „ „ „

Anders liegen die Verhältnisse bei den totalen Pankreasdiabetes des Hundes! Hier fehlt die Polyurie, auch wenn die Zuckerausscheidung eine sehr hohe ist. Minkowski sagt zwar in seiner Entgegnung an Pflüger (Pflüger's Archiv, Bd. 111): Die dreizeitig operierten Tiere zeigen daher fast immer jene Polyphagie, Polydipsie und Polyurie, die aus leicht begreiflichen Gründen nach der einzeitigen Totalexstirpation dann ausbleiben können, wenn die Tiere an den Folgen des operativen Eingriffs kranken," indessen wird man sich bei objektiver Würdigung vieler Versuche an total pankreasexstirpierten Hunden des Eindruckes keinesfalls verschliessen können, dass beim schwer pankreatischen Hund die Polyurie fehlt. Das beweisen im übrigen die Versuche und Protokolle Minkowski's[3]) selbst. Ich führe zu diesem Behufe hier Beobachtungen Minkowski's an, wo die Aunahme, der eine Hund habe stark durch die Operation als solche gelitten, nicht zutrifft.

Versuch 10. Hund von 12 kg wird am 23. 11. 89 das Pankreas mit Ausnahme des untersten Endes vom vertikalen Aste exstirpiert. Das entfernte Stück ist 25 cm lang und wiegt 22 g. Der zurückgebliebene Teil ist nur etwa 2 cm lang und liegt frei beweglich mehr als 5 cm vom Darm entfernt und in Verbindung mit mesenterialen Gefässen.

24. und 25. 11. Harn zuckerfrei. In den nächsten Tagen erhält der Hund Milch, die mehrmals erbrochen wird. Die Wunde heilt ohne Zwischenfall. Am 27. 11. enthält der nachmittags entleerte Harn Zucker.

28. 11. 4,5 pCt. Zucker.

Der Hund erhält jetzt täglich 500 g Fleisch.

1) Benedict and Joslin, Metabolism in Diabetes mellitus. Washington 1910.

2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. 1910.

3) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Vogel. Leipzig 1893.



Datum	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Zucker %	Zucker g	Stickstoff %	Stickstoff g	D:N	Nahrung
1.	450	1068	7,7	34,6	—	—	—	500 g Pferdefleisch.
2.	430	1073	8,3	35,7	—	—	—	desgl.
3.	550	1075	9,7	53,4	—	—	—	desgl.
4.	530	1065	7,0	37,1	3,25	17,25	2,15	desgl.
5.	380	1060	6,3	23,9	3,05	11,6	2,07	desgl.
6.	440	1057	7,9	34,8	2,9	12,76	2,72	desgl.
7.	500	1065	8,4	42,0	2,81	14,05	2,99	desgl.
8.	680	1066	9,0	61,2	2,94	20,19	3,06	desgl.
9.	?	1064	8,8	—	—	—	—	desgl.
10.	760	1060	8,0	60,8	2,68	20,37	2,99	desgl.
11.	730	1058	8,0	58,4	—	—	—	desgl.
12.	520	1056	7,7	40,0	2,64	13,73	2,88	desgl.
13.	580	1058	7,8	45,2	—	—	—	desgl.
14.	470	1065	12,8	60,2	1,34	6,30	9,55	300 g Brot, 50 g Lipanin.
15.	390	1058	10,1	39,0	1,52	5,92	6,65	300 g Fleisch (frisst a. ds. Tg. nicht mehr).

Das Tier bleibt bis zum 41. Tage nach der Operation am Leben und entleert zwischen 5,6—11,9 pCt. Zucker.

Sektion am 3. 1. ergibt, dass das zurückgelassene Stück der Bauchspeicheldrüse durch neugebildetes Bindegewebe mit der Umgebung verwachsen ist. Auf dem Durchschnitt sah das Drüsengewebe gelblich-weiss und blutleer aus, zeigte dabei keine Sklerose, sondern liess eine anscheinend normale Läppchenzeichnung erkennen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erschienen die Zellen eigentümlich gequollen und gaben keine Färbung mehr.

„Offenbar hatte das zurückgelassene Pankreasstück in diesem Falle nur in den ersten Tagen nach der Operation noch funktioniert und war dann nekrotisch geworden." Minkowski sagt von diesem Versuche selbst, dass es sich um einen Fall von Diabetes schwerster Form gehandelt habe, der in seiner Intensität denselben Grad erreicht habe, wie sonst nur nach der Totalexstirpation. Bemerkt sei nur noch, dass ein Hund von 12 kg Gewicht bei Fleischnahrung annähernd bei freigestellter Flüssigkeitszufuhr 500—800 ccm Harn lässt. Man kann sich jederzeit aus seinen Beobachtungen an total pankreasexstirpierten Hunden überzeugen, dass eine Neigung zur Polyurie nicht besteht und insofern steht auch der experimentelle Pankreasdiabetes im Gegensatz zu dem klinischen Diabetes.

Resümieren wir, so haben wir beim Vergleich des (totalen) Pankreasdiabetes des Hundes mit dem klinischen Diabetes des Menschen eine Reihe von Gründen, die uns die Identifizierung beider Formen des Diabetes verbieten und deshalb es aus klinischen Gesichtspunkten heraus als ganz unwahrscheinlich erscheinen lassen, dass in den anatomischen Veränderungen des Insularapparates allein der Schlüssel für den klinischen Diabetes liegt, um so mehr als noch ein Punkt besonders hervorgehoben zu werden verdient und das ist der quantitative Gesichtspunkt.

Minkowski (l. c. S. 277) gibt an, dass $^1/_4$—$^1/_5$ der Bauchspeicheldrüse zurückgelassen bei der Operation, den Diabetes verhindert. „In drei Fällen, in welchen ungefähr $^1/_8$—$^1/_{12}$ der Drüse zurückgelassen



wurde, trat eine Art von alimentärer Glykosurie auf, welche man als leichteste Form des Diabetes bezeichnen konnte.

Nach Heiberg beträgt das Volumen der Langerhans'schen Inseln im duodenalen Teil der Drüse etwa 1 pCt., im linealen Teil etwa 5 pCt. des gesamten Volumens. Die ganze Drüse besteht zu 3 pCt. aus Inseln.

Weichselbaum berechnet das normale Inselvolumen des Pankreas ähnlich auf 4,3 pCt. der Drüse. Ueberträgt man die tierexperimentellen Erfahrungen, so kann man annehmen, dass ein Diabetes ausbleibt, selbst wenn das Inselvolumen auf 0,86 sinkt (nach Weichselbaum's Berechnung) oder auf 0,6 (nach Heibergs' Berechnung). Die Mittelzahl der Werte Weichselbaum's (berechnet von Bayer unter Weglassung des Falles „8 normal") ergibt aber bei Diabetikern noch 1,2 Volumenprozent!

Allerdings mag man berücksichtigen, dass ein Teil der Inseln als erkrankt zu gelten hat, indessen von der Erwägung ausgehend, dass doch nur die totale Pankreasexstirpation einen wirklich schweren Diabetes erzeugt, verbietet uns die Skepsis selbst unter Zugrundelegung einer Identität von klinischem Diabetes und Insulardiabetes die insularen Veränderungen nach Zahl und Aussehen allein zum mindesten für die schweren Formen des Diabetes verantwortlich zu machen.

Bliebe nicht auch noch die Möglichkeit, dass überhaupt ein umgekehrtes Verhältnis statt hat? Die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Insularapparates wären dann die Folgen des Diabetes, wenn nicht auf dem Wege der Gefässschädigung, so doch durch die Hyperglykämie. Gibt es doch auch eine durch den Diabetes erzeugte Nierenschädigung!

Wir können uns also nicht klinisch dazu verstehen, in den Pankreasinsularveränderungen allein wirklich den Schlüssel zu sehen, und stellen uns die Aufgabe, durch weitere klinische experimentell-biologische Analyse weiter zu kommen.

Durch das Studium einer grossen Zahl von Diabetesfällen nach ihrem klinischen Charakter haben wir hier neue Gesichtspunkte aufzufinden versucht.

Der insulare Diabetes.

Die nächstliegende Frage ist die, wie verhält sich der Pankreasdiabetes beim Menschen zu dem tierexperimentellen Pankreasdiabetes und zu dem klinischen Diabetes mellitus? Unter Pankreasdiabetes verstehen wir klinisch einen Diabetes, bei dem die äusseren Pankreasstörungen (Steatorrhoë, Azotorrhoë) auf eine Insuffizienz des Pankreas hinweisen.

Ich führe hier kurz zwei solcher Fälle an, die in der Literatur niedergelegt sind:

1. Fall von Gross: Oberst a. D. Starker Trinker. Verlor in einem Jahre 16 Kilo an Gewicht, wog Januar 1912 nur 49 Kilo. Urin 1700, spez. Gewicht 1009, Zucker 0,9 pCt., Steatorrhoe, Muskelfasern im Stuhl mikroskopisch. Von 415 g zugeführten Fettes waren 29,5 pCt. durch die Fäzes ausgeschieden.

In einer zweiten Periode 81 pCt. Fettverlust und 60,4 pCt. N-Verlust. Bei der Autopsie ergibt sich: vollkommene fibröse Verödung der Bauchspeicheldrüse „mit ab-



solutem Schwund der Drüsensubstanz". Die Gänge erweitert, in ihr zahlreiche Konkremente.

2. Fall von Albu: 44jähriges Fräulein, das schon früher Verdauungsstörungen verschiedener Art gehabt, aber erst seit einem Jahre konstanten Druck vor dem Magen, oft Uebelkeit, mehrfach Erbrechen. Seit einem Jahre 3—4 weiche breiige Stühle; hat 20 Pfund abgenommen. Grossen Durst, zeitweise Heisshunger. Schmerzen im oberen Teile des Leibes.

November 1900. Mittelgross; Gewicht mit Kleidern 116 Pfund. Nirgends ein abdominaler Tumor. Harn 6,2 pCt. Zucker. Harnmenge zwischen 2000—3000 ccm. Fäzes mässig, 8—20 Stühle am Tage flüssig abgesetzt und erstarrend. Stühle stark fetthaltig und Muskelfasern enthaltend. Besserung des Befindens nur durch frisches Pankreas zu erreichen, Pankreon ohne Beeinflussung. Allmähliche weitere Abmagerung. Steigung der Harnmenge, zeitweise bis auf 8 pCt. Nach zwei Jahren Exitus unter den Erscheinungen der Herzschwäche.

Dazu möchte ich über zwei eigene Fälle berichten:

3. Eigene Beobachtung: E. Ch., 67jähriger Kaufmann.

Anamnese: Keine hereditäre Belastung. Eine Schwester starb mit 42 Jahren an Diabetes.

Aeussere Verhältnisse: Patient ist Kaufmann, indessen seit 7 Jahren nicht mehr tätig. Seit 20 Jahren verheiratet; gutes soziales Auskommen.

Frau 11 partus. 8 Kinder am Leben.

Ausser Masern keine Erkrankungen.

Seit Ende des fünften Dezenniums starker Durst, der nur vorübergehend nach Milchkuren wich. Dezember 1904 heftige Gemütsbewegungen mit einem Anfall von nervöser Sehstörung und Gedächtnisschwäche. Ein Arzt konstatierte 5 pCt. Sacharum, deswegen jedes Jahr von 1904—1908 eine Karlsbader Kur. Im Jahre 1904 diagnostiziert Nothnagel ein Gallenleiden (Schmerzattacken in der Lebergegend). Im Jahre 1909 erneuerte der Patient die Karlsbader Kur.

Im Sommer 1909 bis Ostern 1910 zunehmende Schwäche, Ermüdbarkeit und Abmagerung um 21 kg. Seit Ostern 1910 täglich 10—15 breiige feste Stühle.

Im Sommer (September 1910) wieder Karlsbader Kur. Die Stühle wurden nicht weniger, Zucker indessen im Schwinden begriffen. Auch in Karlsbad Gewichtsabnahme innerhalb weniger Wochen um 1—2 Kilo.

Jetzige Klagen 18. 10. 1910: Häufige und reichliche breiige Stühle. Appetit gut. Schmerzempfindungen in der rechten Leibesgegend.

Kein Abusus spirituos. Zigaretten 15—40 pro Tag.

Status: Starke Reduktion des Körperfettes und der Muskulatur. Körpergewicht 60 kg.

Urinmenge normal (1000—1500 ccm), Sacharum (Dextrose) 0,4—1 pCt. bei kohlenhydratreicher Diät (100—200 g Kohlenhydrate).

Stuhl kopiös; hell, opal, salbenkonsistent, eiweissfäulnisstinkend; Reaktion sauer (durch Fettsäuren), reichlich Gallenfarbstoff enthaltend (Sublimatprobe nach Schmidt).

Makroskopisch Stuhl homogen; pro Tag 2—12 Stühle, Gewicht der Tagesmenge 2—4 Pfund.

Mikroskopisch reichlich verdaute und unverdaute Muskelfasern, ohne Kerne. Viel Fetttropfen, verhältnismässig weniger Fettsäuren und Seifennadeln. Keine jodfärbbaren Stärkekörner.

Im neutralen Stuhlextrakt 1 : 10 lässt sich kein Trypsin mit der Fuld'schen Kaseinprobe nachweisen.

20. und 21. 11. Ausnutzungsversuch.



2 Tage lang in 2 Liter Milch = 80 g Fett
100 g Butter = 90 g Fett
200 g Weissbrot —

in Summa 170 g Fett × 2 = 340 g Fett.

Wiederausgeschieden (350 g) 7 Pfund Stuhl (frisch) mit 12,0 pCt. Trockengehalt, davon 160 g Fett, dieses ist zu etwa $^1/_3$ in Fettsäuren und Seifen gespalten.

Magenmotilität (durch Probefrühstück und Probemahlzeit) normal.

P. F. $^3/_4$ Stunden später etwa 50 Mageninhalt, davon $\frac{2\ \text{Saft}}{3\ \text{Chymus}}$, Chymus gut verdaut.

Gesamtazidität 50. Freie HCl = Kongo positiv.

Der Patient wurde im Jahre 1911 und 1912 wieder von mir untersucht. Das Körpergewicht hielt sich um 55—56 kg unter Pantopon und Pankreon. Der Patient ass reichlich Kohlenhydrate und schied etwa 0,1—0,8 pCt. Sach. bei einer stets unter 1500 liegenden Harnmenge aus; spezifisches Gewicht 1015—1020. Kreatorrhoë und Steatorrhoë bestanden unverändert weiter.

Zu Beginn des Jahres 1914 starb der Patient unter marantischen Erscheinungen und Oedemen; der Zuckergehalt des Harns war im letzten Jahre seines Lebens geschwunden. Eine Autopsie fand nicht statt.

4. Eigene Beobachtung: Frau E. W., 52jährige Arbeiterswitwe.

Hereditär nicht belastet. Mit 20 Jahren verheiratet; lebte seit dem vor 8 Jahren erfolgten Tode des Mannes in dürftigen Verhältnissen. Sie will vor ihrer jetzigen Erkrankung stets gesund gewesen sein.

November 1910 hat sie sich mit der Lebergegend stark gegen den Tisch gedrückt. Sie bekam vier Wochen lang heftige Stiche in dieser Gegend, die beim Atemholen stärker wurden.

Mitte Januar 1911 heftiges Magendrücken, aber ohne Uebelkeit oder Erbrechen, am anderen Tage sah sie ganz gelb aus. Magendrücken bestand immer noch fort. Ein Arzt verordnete Abführmittel, doch ohne Erfolg. 14 Tage später heftiges Durstgefühl, aber ohne Appetit. Seit 6 Jahren Menopause. 12 Partus. Lues —.

Aufnahme 6. 3. 1911. Mittelgrosse Frau, mässig starker Knochenbau, gut entwickelte Muskulatur. Gewicht 69 kg.

Hautfarbe frisch, Stich ins Gelbe. An den Skleren Subicterus. Striae am Leib, variköse Hautvenen an den Beinen. Keine Drüsen. Thorax gut gebaut. Lungen frei, Herz frei, Abdomen umfangreich, nirgends druckempfindlich. Leber überragt perkutorisch und palpatorisch in der Mammillarlinie den Rippenbogen. Milz —.

Nervensystem ohne Befund.

Harn hochgestellt, sauer. 3 pCt. Sach. Spur Gallenfarbstoff.

Im Verlaufe der Beobachtung und Behandlung bei einer kohlenhydratbeschränkten Diät (200 g K.-H.) scheidet die Patientin zwischen 500—1500 Harn mit einem sinkenden Zuckergehalt von 4—0,4 pCt. aus. Spezifisches Gewicht 1040—1025.

Der Stuhl ist massig, enthält Fett und Muskelfasern.

Die Patientin wird am 27. 3. entlassen und kommt am 1. 5. 11 wieder zur Aufnahme. Die Stühle sind reichlicher und massiger geworden, dazu ist sie Mitte April plötzlich ganz gelb geworden; sie klagt auch über starke Schmerzen in der Magengegend; dazu gesellt sich häufiges Erbrechen, so dass die Patientin bis auf 55 kg abnimmt.

Nunmehr ist die Hautfarbe tiefgelb, ebenso die Konjunktiven. Das Fettpolster geschwunden. Puls klein, beschleunigt. Magengegend druckempfindlich. Leber geschwollen, härter. Unter dem linken Leberlappen Resistenz zu tasten. Zunge stark belegt. Die Stühle sind mässig, einmal am Tage. Fett nachweisbar.

Die Harnmenge schwankt zwischen 1000—1500, der Zuckergehalt zwischen 1—2,5 pCt. Azeton ist in Spuren nachweisbar.



In der Zeit der Beobachtung vom 1. 5. bis 22. 5. nimmt das Körpergewicht um 1 kg ab. Die Ernährung bestand nur aus Wein und Hafersuppen, alles andere wurde erbrochen.

Am 22. 5. wird die Patientin auf die chirurgische Klinik verlegt, wo die Gallenblase mit dem Darm vernäht wird (Cholezystenterostomie).

Am 9. 6. 11 Exitus. Die Sektion ergibt ein Karzinom des Pankreas mit Verschluss des Ductus choledochus.

Von diesen Fällen ist durch Autopsie nur Fall 1 (Gross) und unser Fall 4 bestätigt, indessen Fall 3 durch die lange Dauer des Leidens und die jahrelangen Fettstühle als chronische Pankreatitis mehr als wahrscheinlich gemacht. Der Fall Albu kann allerdings diagnostisch nach der Richtung des Karzinoms wie der Pankreatitis verwertet werden, wenngleich wir hier die Diagnose Karzinom des Pankreas befürworten möchten.

Unsere Fälle 3 und 4 stellen anscheinend den Typ des Pankreasdiabetes nach der Seite der Harnausscheidung dar; die Zuckerausscheidung ist eine mässige, die Harnmenge eine normale. Auch Fall 1 stellt einen ganz leichten Fall von Diabetes dar; die Harnmenge ist nicht über normal erhöht. Nur der Fall von Albu fällt aus der Reihe; da bei der Häufigkeit des Diabetes die zufällige Kombination eines Pankreaskarzinoms mit Diabetes nicht ausgeschlossen werden kann, so darf man aus den drei übrigen Fällen den Schluss ziehen, dass der sog. Pankreasdiabetes des Menschen ein leichter Diabetes ist, insularen Typ der Form der Harnausscheidung bewahrt und in mancher Beziehung vom klinischen Diabetes abweicht; dazu gehört z. B. die geringe Neigung zur Progression (vgl. z. B. Fall 3). Sie beruht in dubio auf der Generation neuer Pankreasinseln (vgl. hierzu die Heiberg'schen Studien). Andere von uns und anderen Autoren beobachteten Fälle von Pankreaskarzinom und Pankreassklerose haben beispielsweise auch im Beginn des Leidens Glykosurien gezeigt, die später völlig schwanden. (Man vergleiche hierzu auch die Beobachtungen von Kaschiwado und Schmidt, Selbach, Labbé und Vitry, die bei Heiberg ausführlich beschrieben worden sind.)

Es lässt sich hier die Frage diskutieren, ob ein gesteigerter Umsatz in den Fällen von sog. Pankreasdiabetes beim Menschen vorhanden ist, doch ist diese Frage heute noch nicht einwandfrei zu beantworten; vieles hat es für sich, den gesteigerten Umsatz für manche Perioden der Erkrankung, in denen übrigens dann auch die Glykosurie stärker wird, anzunehmen, doch müssen hier noch Respirationsversuche einsetzen.

Die Tatsache der niedrigen Harnausscheidung mit hohem spezifischem Gewicht beim experimentellen Pankreasdiabetes des Hundes hat uns veranlasst, der Frage der Harnausscheidung beim echten Diabetes mellitus des Menschen weiter nachzugehen. Im allgemeinen gehen Zuckerausscheidung und Harnmenge parallel. Oben haben wir schon die v. Noorden'sche empirische Skala angeführt, der wir hier die Naunyn'sche an die Seite setzen können:

es enthalten	2 l	per 24 Stunden	mit	spez.	Gew.	1028—1030	2— 3	pCt.	Zucker,
„ „	3 l	„ 24	„	„	„	1028—1032	3— 5	„	„
„ „	5 l	„ 24	„	„	„	1030—1035	5— 7	„	„
„ „	6—10 l	„ 24	„	„	„	1030—1042	6—10	„	„



Naunyn sagt: Ausnahmen von allen diesen Regeln kommen natürlich vor. Zunächst ist es doch nicht ganz selten, dass der Urin ohne Vermehrung seiner Menge einen sehr hohen Zuckergehalt und dann natürlich ein besonders hohes spezifisches Gewicht zeigt. So bestanden bei einem 66 jährigen Manne meiner Beobachtung, der seit zwei Jahren an einem nach Kopfverletzung aufgetretenen Diabetes litt, bei einer kaum je 2 Liter überschreitenden Diurese 8—9 pCt. Zucker; wiederholt fand ich bei 1400, selbst bei 1200 ccm per 24 Stunden 9 pCt., spezifisches Gewicht über 1040. Der Urin eines 35 jährigen Landmannes enthielt bei einer Diurese von 2700 ccm 10,5 pCt. Zucker, spez. Gewicht 1047; der Urin einer 50 jährigen Frau mit Angina pectoris — ohne Hydrops — wog bei einer 24 stündigen Menge von 1400 1045 und enthielt 8,5 pCt. Zucker, der eines Mädchens mit Diabetes und Tuberculosis pulm. bei 1200 ccm 7,5 pCt. Solche Fälle werden als „Diabetes decipiens" bezeichnet.

v. Noorden sagt: „Es gibt nicht wenige Fälle von Diabetes mellitus, wo trotz starken Zuckergehalts der Urin die normale Menge beibehält und das Bedürfnis nach Wasser die physiologischen Grenzen nicht übersteigt. Die Ursachen sind unbekannt. Peter Frank hat vor 100 Jahren diese Fälle zuerst beschrieben und als „Diabetes decipiens" bezeichnet; seitdem sind zahlreiche Einzelbeobachtungen veröffentlicht.

Fälle, wo bei normaler Tagesmenge der Harn dauernd 2—3 pCt. Zucker, manchmal sogar erheblich mehr enthält, sind meiner Erfahrung nach viel häufiger, als man nach Angabe der Lehrbücher erwarten sollte. Unter meinen Fällen gehören mehr als 10 pCt. in diese Kategorie. Es handelt sich meist um ältere Individuen mit gleichzeitigen gichtischen Beschwerden oder mit höheren Graden von Arteriosklerose, insbesondere auch mit ausgesprochener arteriosklerotischer Schrumpfniere. In zwei Fällen von mindestens 6 bzw. 8 Jahre altem „Diabetes decipiens" (ohne Nephritis) war der Zuckergehalt des Blutes auffallend hoch:

1. 1600 ccm Harn, 4,2 pCt. Harnzucker; 3,4 pM. Blutzucker.
2. 1400—1500 ccm Harn, 3,8 pCt. Harnzucker; 2,5 pM. Blutzucker."

Wir haben unter 125 Fällen von Diabetes mellitus 5 mal den Diabetes decipiens gefunden, indessen nicht wie v. Noorden nur beim Altersdiabetes, sondern auch bei jugendlichen Individuen.

1. E. M., 10 Jahre alt, 25 kg. Seit ca. 4 Wochen Zucker nachgewiesen bei gleichzeitiger Abmagerung um 8 Pfund. Harnmenge wechselt zwischen 700—1300 bei einer Zuckerausscheidung von 3—7 pCt. Innere Organe ohne Befund.

2. V., Handelsmannsfrau, 46 Jahre alt. Leidet seit 10 Jahren an starkem Pruritus. Harnmenge zwischen 800—1300, spez. Gewicht 1030—1040, Zuckergehalt $1^1/_4$—4 pCt. Innere Organe ohne Befund.

3. A. H., 58 jähriger Lehrer, 71 kg. Diabetes seit 8 Jahren. Es bestehen Neuralgien und neuritische Erscheinungen. Pupillendifferenzen, doch vorhandene Reaktion. Rechter Patellarreflex fehlt. Am Herzen: 1. Ton stark unrein, 2. stark akzentuierter Aortenton. Harnmenge bis 1400 bei 2,3—4 pCt. Wassermann —.

4. A. L., 64 jähriger Omnibuskutscher, 80 kg. Harnmenge 1000—2200 bei 3—6 pCt. Sach. Herz: röntgenologisch vergrössert; 1. dumpfer Ton an der Spitze, 2. akzentuierter Aortenton. Patellarreflexe fehlen. Pupillen reagieren. Romberg schwach. Wassermann +.



5. C. U., 66 jährige Kaufmannswitwe, 57 kg. Diabetes seit $1^1/_2$ Jahren manifest, mit Schwindelerscheinungen seit dieser Zeit erkrankt. Herz nach links mässig vergrössert. Blutdruck 140/75 mm Hg (Riva-Rocci). Nervensystem intakt. Durchschnittliche Harnmenge 800 bei 2,5 pCt. Zucker.

Von diesen fünf Fällen mögen die drei letzten stark den Verdacht auf Beteiligung der Arterien an der geringen Harnmenge erwecken, bei den beiden ersten Fällen ist zumindest eine solche Beteiligung von der Hand zu weisen. Es bleibt die Diskussion der Frage offen, ob ausgesprochene Fälle von Diabetes decipiens nicht reinere Beziehungen zum insularen Diabetes haben, als der echte klinische Diabetes mit der Polyurie. In dieser Hinsicht wird eine entsprechende Würdigung des anatomischen Materials notwendig sein.

Die hypophysäre Form.

Die Berechtigung zur Annahme einer hypophysären Form des Diabetes leitet sich klinisch aus zwei Beobachtungsreihen ab: Die erste betrifft die häufige Begleitung der nachweislich auf Hypophysenveränderungen beruhenden Akromegalie von Diabetes mellitus, die zweite betrifft die experimentelle Tatsache, dass Hypopysenextrakte Glykosurie hervorrufen können. Um zunächst mit der letzteren zu beginnen, verweisen wir auf Borchardt[1]), der nachweisen konnte, dass beim Kaninchen nach Injektion eines sterilisierten eiweissfreien Hypophysenextraktes Glykosurie auftreten kann; als Ursache der Glykosurie ist Hyperglykämie anzusehen. Bei Hunden gelang die Glykosurie nur ausnahmsweise. Franchini[2]) konnte ebenfalls — allerdings selten — nach Hypophyseninjektion Glykosurie erzielen, er ist allerdings geneigt, diese nicht dem Hyperpituitarismus zuzuschreiben, als vielmehr einer Fernwirkung (Pankreas, Schilddrüse) oder (unter pathologischen Fällen z. B. der Akromegalie) einer Nahwirkung auf den Boden des 4. Ventrikels (durch Kompression der Gefässe: Hypothese von Rosenthal). In der Bewertung der Deutung soll hier zunächst keine Diskussion erhoben werden; die Tatsache der experimentell durch Hypophyseninjektion erzeugbaren Glykosurie wird durch die Beobachtungen von Franchini nicht widerlegt, sondern gestützt, und ein negatives Ergebnis Falta's[3]) fällt den positiven Untersuchungen gegenüber nicht ins Gewicht. Wie der Mechanismus der Glykosurie zustande kommt, soll also nicht erörtert werden.

Was die Begleitung der Akromegalie von Diabetes mellitus bzw. von Glykosurie betrifft, so waren nach einer Statistik von Borchardt von 176 Fällen von Akromegalie 63 oder 35,50 pCt. mit Diabetes kompliziert, in 8 weiteren Fällen fand sich alimentäre Glykosurie, so dass im ganzen in 71 Fällen, d. i. in 40,32 pCt. eine pathologische

1) L. Borchardt, Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 66. H. 3 u. 4.

2) Franchini, Die Funktion der Hypophyse und die Wirkungen der Injektion ihres Extraktes bei Tieren. Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 14—16.

3) Zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. 3. Aufl.



Schwäche des Kohlenhydratstoffwechsels festgestellt werden konnte. Dabei war der Grad des Diabetes verschieden: von der leichten alimentären Glykosurie his hinauf zum schwersten im Koma endenden Diabetes fanden sich Uebergänge.

Dass diese Fälle auch gewisse Eigentümlichkeiten aufweisen, darauf hat Strümpell schon im Jahre 1897 hingewiesen und auch v. Noorden gibt an, dass nur zwei seiner vier mit Diabetes komplizierten Akromegaliefälle den normalen Verlauf zeigten; die beiden anderen zeigten Schwankungen, die von der Nahrungsaufnahme ganz unabhängig waren.

Von diesen Akromegalie-Diabetesfällen seien hier einige (willkürlich) angeführt:

So schied der Kranke von Lancereaux (Semaine méd., 1895, p. 61) **6** bis **8** Liter täglich mit einer Gesamtmenge von 200 g Zucker (2—3 pCt.) aus.

Der Kranke von Perwuschin und Faworski (Neurol. Zentralbl., 1900, S. 376) schied **3** bis **8** Liter Harn mit 3 pCt. Zucker aus, der von Marinesco **10** bis **12** Liter Urin mit 4,8 pCt. Zucker. Stadelmann's Akromegale (Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 536) zeigte 3,5 bis 5 pCt. Zucker bei **5** bis **8** Litern Harn, ein Kranker von Ravaut täglich bis 20 Liter mit 12 pCt. Sacharum; während mehrerer Monate bewegte sich die Harnmenge zwischen 15 bis 20 Litern, die Zuckermenge zwischen 5 bis 15 pCt.

Diese hier willkürlich herausgegriffenen Fälle von akromegalem Diabetes zeigen als charakteristische Eigentümlichkeit eine ungewöhnlich **hohe Polyurie**, die ohne weiteres deutlich vor Augen geführt wird, wenn man beispielsweise die v. Noorden'sche Skala der Harn- und prozentischen Zuckermengen bei Diabetes, die nach unseren Erfahrungen zutreffend sind, hier anzieht.

Nach v. Noorden (Zuckerkrankheit, 1910, 10. Aufl.) kommt beim Diabetes auf eine Harnmenge von:

1500— 2500 ccm	. . .	2—3 pCt. Sach.
2500— 4000 „	. . .	3—5 „ „
4000— 6000 „	. . .	4—7 „ „
6000—10000 „	. . .	6—9 „ „

Der Fall von Lancereaux schied also statt ca. 2000 ccm Harn 6000 bis 8000 aus, der Fall von Perwuschin und Faworski statt ca. 2500 ccm bis zu 8 Litern, der von Marinesco statt ca. 4000 ccm 10 bis 12 Liter, Stadelmann's Fall statt 2500—4000 ccm 5—8 Liter, der von Ravaut statt 4000—10000 ccm 15—20 Liter. In allen Fällen also eine Polyurie, die weit über das gewöhnliche Mass diabetischer Polyurie hinausging. Aehnliche Beispiele lassen sich noch eine ganze Reihe anführen.

Die Polyurie bei Affektionen der Hypophyse hat eine besondere und experimentell besonders wichtige Bedeutung. So hat man zunächst Akromegalien mit Polyurie ohne Diabetes gefunden: z. B. Fall von Brissaud (Nr. 13 der Borchardt'schen Tabelle, Fall von Erb, Nr. 45 der Tabelle, Fall von Jorge, Nr. 77 der Tabelle, Fälle von Marie, Nr. 95, 96), und andererseits darf es als eine gesicherte Tatsache der



experimentellen Forschung auf dem Gebiete der endokrinen Drüsen gelten, dass der Hinterlappen der Hypophyse Stoffe enthält, die auf die Diurese wirksam sind. So fanden Schaefer und Herring im Hinterlappen der Drüse Stoffe, die sowohl auf die Gefässe der Niere vasodilatorisch und auf das Parenchym spezifisch wirkend befunden wurden, als auch sekretionshemmende Stoffe.

Versuche von R. van den Velden (Berl. klin. Wochenschr., 1913, Nr. 45 und 81. Vers. d. Naturf. u. Aerzte, 1914), ferner von W. Frey und K. Kumpiess (Zeitschr. f. exper. Med., 1914, Bd. 2, S. 350) zeigen, dass Pituitrininjektion die Harnflut beim Menschen hemmt, dagegen das Nierenparenchym zur stärkeren Konzentration befähigt.

In diesem Sinne kann Polyurie bei Hypophysenerkrankung entweder als Ausfall einer die Konzentration regulierenden Beeinflussung des Nierenparenchyms angesehen werden oder als Reizwirkung auf die Nierensekretion. Als Beispiel für den ersteren Fall sei ein von Simmonds (Münch. med. Wochenschr., 1913, Nr. 27) beschriebener Fall angeführt:

Eine 37 jährige Frau erkrankt an Brustkrebs mit Metastasierung des Karzinoms, wobei mit der Bildung eines Karzinomknotens in der Hypophyse Polyurie auftritt. Der Karzinomknoten hatte den Hinterlappen völlig zerstört, die Pars intermedia war aber intakt geblieben, indessen der Eingang zum Infundibulum war völlig versperrt. Hier kann unseres Erachtens nur die Vorstellung zulässig sein, dass die konzentrationsteigernde (osmoregulatorische) Funktion nicht zur Wirkung kommen konnte.

Eine dritte Möglichkeit der Auslösung einer Polyurie liegt in der Reizung nervöser Zentra oder Bahnen. Kahler[1]) hat auf die Polyurie bei Gehirnkrankheiten und Schädeltraumen aufmerksam gemacht. Er kam zu dem Resultat, dass die traumatische Polyurie nicht mit Sicherheit auf die Läsion eines bestimmten Gehirnteiles zurückgeführt werden kann und dass man bei Gehirnkrankheiten mit Polyurie gewöhnlich Läsionen der in der hinteren Schädelgrube liegenden Hirnteile und an der grauen Bodenkommissur antreffe. Experimentell konnte er bei Kaninchen Polyurie durch Läsion der lateralen Teile des distalen Brückenabschnittes und der proximalen Teile des verlängerten Markes erzielen. Dass eine „nervöse" Polyurie existiert, als Reizungspolyurie, darüber kann somit wohl kein Zweifel sein. Immer mehr zeigen sich aber Beobachtungen seit den grundlegenden Beobachtungen Oppenheim's (Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns, Wien 1903), ferner Nonne's (Syphilis und Nervensystem, Berlin 1909), Citron (der den Diabetes insipidus auf Lues bezog), dass die Polyurie wie auch der echte Diabetes insipidus mit Vorgängen an der Hirnbasis in der Gegend des Infundibularteiles der Hypophyse in Verbindung stehen, und von klinischen Gesichtspunkten braucht es nicht als ein den Verhältnissen auferlegter Zwang angesehen werden, wenn wir die extravagante polyurische Form des Akromegalie-Diabetes als eine hinsichtlich der Polyurie sichere hypophysäre Form des Diabetes ansehen und sie generell als hypophysären

1) Kahler, Die dauernde Polyurie als zerebrales Herdsymptom. Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. 7.



Diabetes bezeichnen, wobei wir ganz davon absehen wollen, ob hier das Pankreas in dominierender Beziehung mit erkrankt ist oder nicht. Diese Frage wird weiter unten ausführlich diskutiert werden.

Klinisch hat die Aufstellung einer hypophysären Form eine besondere Bedeutung: sie lenkt unsere Aufmerksamkeit unter der grossen Gruppe von Diabetesfällen auf bestimmte Formen, die uns den mehr oder minder begründeten Verdacht auf hypophysäre Organerkrankung bzw. Beteiligung an dem Zustandekommen des Krankheitsbildes nahelegen, auch ohne dass akromegalische oder sonstige Hypophysensymptome (neurologische, röntgenologische) präponderieren oder überhaupt vorhanden zu sein brauchen. Wir führen eine Anzahl diesbezüglicher Fälle hier an.

1. G., 43 Jahre, Schneider. 1. Aufnahme Januar 1910.

Vater gesund, Mutter war 20 Jahre lang nervenleidend, ist an Magenkrebs gestorben. 1 Schwester des Pattenten starb an Schwindsucht, 2 Geschwister sind gesund.

Pat. wurde aus äusseren Gründen nicht Soldat, ist verheiratet, sein einziges Kind starb im 1. Lebensjahre an Skrofulose und Scharlach.

Pat. litt 1897 an Gelenkrheumatismus, in demselben Jahre mehrere Wochen an Neurasthenie. Seit seinem 22. Lebensjahre ist er etwas fettleibig.

Jetzige Krankheit: Seit etwa 2—3 Jahren verspürte er öfters einen gürtelförmigen Schmerz unterhalb der Brust, hatte schiessende Schmerzen in beiden Beinen, bemerkte eine Abnahme seiner Sehkraft und hatte mitunter Doppeltsehen. Seine Leistungsfähigkeit nahm ab. Deshalb suchte er im November 1909 das Krankenhaus Friedrichshain auf, wo er angeblich wegen Herz- und Leberleiden bis Anfang Dezember 1909 mit Jodkali behandelt wurde. Sein Zustand wurde wenig gebessert. Die Schmerzen in beiden Beinen waren im Dezember sehr heftig, Pat. fühlte sich beim Gehen unsicher. Auch das Sprechen fiel ihm manchmal schwer, sein Gedächtnis liess nach.

Auf Befragen gibt Pat. ferner an, dass er seit Sommer 1909 starken Durst habe, dass er seit März 1909 etwa 20 kg an Gewicht verloren habe. Häufiges Urinlassen ist ihm nicht aufgefallen. Sein Appetit war früher gut, in letzter Zeit mässig. Seine Potenz ist angeblich unverändert.

Am 6. 1. 1910 wurde er wegen Tabesverdacht vom Arzte der Charité überwiesen; er klagt über Schmerzen und Schwäche in den Beinen, Schmerzen in der Lebergegend.

Von Infektionen wird Lues negiert, Gonorrhoë zugegeben.

Status: Mittelgrosser Patient, kräftig gebaut. Adipositas 1. Grades.

Thorax: Breit, tief, keine Anomalien.

Lunge: Rechte Spitze hinten gedämpft.

Herz: Iktus im 5. Interkostalraum hebend, Mamillarlinie. 1. Ton an der Spitze unrein. Töne über der Basis normal, Puls 80, Spannung mässig, Arterienrohr weich.

Leib weich, nicht aufgetrieben.

Leber und Milz nicht vergrössert.

Harn (s. Tabelle) enthält Leukozyten und Epithelien der Blase.

Nervensystem: Rechte Pupille weiter als die linke; beide Pupillen verzogen, schwach auf Lichteinfall reagierend. Bei Konvergenzbewegung reagiert die rechte mit geringer Verengerung, die linke kaum.

Oberer Bauchdeckenreflex beiderseits nicht auslösbar, Kremasterreflex +.

Patellarreflexe gesteigert.

Kein Babinski'scher Reflex.

Achillessehnenreflexe schwach auslösbar.



Romberg boi Fussaugenschluss nicht deutlich, dagegen starkes Schwanken bei Fechterstellung.

Kein Schwanken beim Gehen mit geschlossenen Augen.

Motilität allenthalben normal; ataktische Störungen an den unteren Extremitäten vorhanden. Sensibilitätsdefekte (Analgesie und Hypalgesie) am Rumpf, gürtelförmig und an den Oberschenkeln.

Augenhintergrund (Augenklinik): An beiden Papillen jederseits ein weisser Fleck, sonst ohne Befund. Keine wesentlichen Einschränkungen des Gesichtsfeldes. Sprache intakt.

Wassermann ++.

Der Patient, der von der Zeit seiner Aufnahme an Sacharum ausscheidet (zwischen 0,5—1,7 pCt. bei gemischter Diät und einer Gesamtharnmenge von $2^1/_2$ bis $4^1/_2$ Litern), wird vom 16. 1. an auf kohlenhydratfreie Diät gesetzt:

Datum	Harn-ausscheidung ccm	Spez. Gew.	Sacharum %	
16. Januar	4500	1017	0,8	
17. „	4500	1012	0,2	
18. „	6600	1010	0,1	
19. „	4000	1022	1,5	
20. „	4100	1025	2,1	
21. „	3600	1020	1,4	
22. „	4500	1010	0,2	
23. „	5400	1008	0,0	
24. „	4200	1010	0,0	
25. „	5500	1009	0,0	
26. „	4200	1010	0,0	
27. „	4500	1014	0,7	
28. „	3500	1012	0,4	Kohlenhydratfreie Diät (16. Januar – 9. Februar)
29. „	3800	1015	0,2	
30. „	4500	1020	0,2	
31. „	3700	1012	0,3	
1. Februar	4800	1012	0,2	
2. „	4030	1012	0,2	
3. „	5100	1015	0,4	
4. „	3600	1013	0,2	
5. „	8000	1015	0,0	
6. „	5700	1012	0,3	
7. „	4750	1014	0,2	
8. „	4250	1010	0,0	
9. „	4200	1012	—	
10. „	3400	1015	0,3	Hafermehltag (200 g Hafermehl)
11. „	5800	1012	0,1	
12. „	2500	1023	0,2	
13. „	2250	1015	0,3	Zulage von 1 Schrippe = 50 g zur kohlenhydratfreien Diät (11.–17. Februar)
14. „	3050	1015	0,3	
15. „	4250	1015	0,2	
16. „	4000	1013	0,2	
17. „	3000	1017	0,5	
18. „	4000	1015	0,2	
19. „	4300	1013	0,1	Zulage von 2 Schrippen (18.–21. Februar)
20. „	5500	1016	0,1	
21. „	6500	1010	0,5	

Nach seiner Entlassung aus der Charité am 22. 2. 1910 wurde der Patient im Jahre 1910 und 1911 noch viermal auf die II. med. Klinik aufgenommen. Wesentliche Aenderungen am Nervenstatus wurden nicht festgestellt; hinsichtlich seines



Diabetes gestalteten sich die Verhältnisse, wie hier Stichproben zeigen, ähnlich der Beobachtung im Januar und Februar 1910.

In der Zeit vom 24. Oktober bis 7. November 1910:

Datum	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Sacharum %	
24. Oktober	3700	1020	1,8	90 Kohlenhydrate der Nahrung
25. „	3600	1018	1,5	
26. „	3550	1020	1,0	
27. „	3000	1018	1,0	30 Kohlenhydrate der Nahrung
28. „	3600	1017	0,8	
29. „	4200	1017	0,6	
30. „	3750	1015	0,6	Kohlenhydratfrei
31. „	4010	1019	0,5	
1. November	3100	1021	1,0	
2. „	3200	1019	1,0	30 Kohlenhydrate der Nahrung
3. „	4500	1019	0,5	
4. „				
5. „	3700	1012	0,3	
6. „	2500	1017	0,8	
7. „	5500	1011	0,1	

Bei seiner Aufnahme im April 1911:

Datum	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Sacharum %	
1. April	3300	1010	0,6	120 Kohlenhydrate der Nahrung
2. „	2500	1015	0,8	
3. „	3500	1015	+	
4. „	4100	1015	0,6	
5. „	4500	1012	0,6	
6. „	2700	1017	0,6	
7. „	3600	1015	0,6	

Das Körpergewicht betrug bei seiner Aufnahme im Januar 1910 etwa 80 kg, im April 1911 90 kg.

Resumieren wir hier, so finden wir: 1. Eine Lues, die von dem Patienten negiert, durch Wassermann'sche Reaktion aber sichergestellt ist (Lues hereditaria tarda??). 2. Die Erscheinungen nervöser Erkrankung, die als Lues cerebrospinalis betrachtet werden kann (Pupillenstörungen, Sensibilitätsstörungen, erhöhte Patellarreflexe, geringe ataktische Störungen). 3. Einen Diabetes, der sich dem Grade der Zuckerausscheidung nach als leichte Form des Diabetes manifestiert, indessen charakterisiert ist durch eine erhebliche Polyurie und die geringe Reaktion auf die Entziehung der Kohlenhydrate.

Was speziell die Polyurie anlangt, so wird diese im allgemeinen hier sehr wenig durch die Zuckerausscheidung beeinflusst; wir finden sie bei dem Patienten in gleicher Weise auch an zuckerfreien Tagen; sie erreicht Werte von 6000—8000 am Tage und hält sich durchschnittlich auf Werten von 3000—4000 bei Zuckermengen, die noch meist unter 0,5 pCt. liegen. Vergleicht man damit das Verhalten des gewöhnlichen



Diabetikers, der bei Zuckermengen von 1—2 pCt. die Harnmenge von $1^1/_2$ Litern kaum zu überschreiten pflegt, so wird das Eigenartige dieses Falles ohne weiteres einleuchten. Zu bemerken ist auch das auffallend niedrige spezifische Gewicht des Harns, das sich an zuckerfreien Tagen unter 1010 hält, aber auch an den Tagen der Zuckerausscheidung um 1015 herum bewegt.

Aus alledem schliessen wir unter Hinweis auf das oben Ausgeführte, dass der hier vorliegende Fall ein Fall von hypophysärem Diabetes ist, wahrscheinlich durch eine Lues cerebrospinalis bedingt, unter Abwickelung krankhafter Prozesse am Infundibularteil der Hypophyse.

2. O. B., 33 jähriger Former. Aufgenommen 9. 9. bis 20. 11. 1915.

Vater gestorben durch Unfall. Mutter und Geschwister gesund. Verheiratet, zwei gesunde Kinder. Infect. vener. negiert. Kein Potus. 1914 Lymphangitis am linken Arm.

Jetzige Erkrankung: Seit 8 Wochen lässt er viel Harn; auch Hungergefühl vermehrt. Nachts Wadenkrämpfe. In der letzten Zeit Schwächegefühl.

Befund: Kleiner Mann von mässigem Ernährungszustand. In der Inguinalgegend beiderseits Drüsen palpabel. Tibiakanten uneben.

Lungen frei.

Herz in normalen Grenzen. Töne rein. Puls mässig gross. Spannung normal. Blutdruck 132/115 mm Hg (Riva-Rocci).

Leber und Milz nicht vergrössert.

Harn frei von Albumen, enthält Sacharum.

Nervensystem: Pupillen reagieren, Patellar- und sonstige Reflexe normal.

Wassermann'sche Reaktion +++.

Vom 14. 9. 1915 an kohlenhydratfreie Diät.

Datum	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Sacharum %	Menge Sachar.	
15. Oktober	?	1030	5,0	120,0	Kohlenhydratfreie Diät:
16. "	2700	1010	1,6	43,2	3 Eier,
17. "	2680	1025	0,5	13,0	100 g Käse, } 1968 Kal.
18. "	2800	1020	0,7	17,6	100 g Butter,
19. "	3200	1017	0,7	22,4	300 g Rindfleisch
20. "	2600	1020	0,4	10,4	
21. "	3800	1016	0,7	26,6	
22. "	2600	1019	0,3	7,8	Gemüsetag
23. "	3400	1015	0,3	10,2	
24. "	4000	1017	0,6	24,0	
25. "	3400	1013	0,6	20,4	
26. "	3600	1017	0,8	28,8	
27. "	3800	1015	0,8	30,4	
28. "	3400	1016	0,7	23,8	
29. "	3700	1013	0,9	33,3	Gemüsetag
30. "	3800	1010	0,5	19,0	"
1. November	3600	1012	0,1	3,6	Hafermehltag (200 g)
2. "	3200	1016	1,2	38,4	"
3. "	3900	1016	1,0	37,0	Gemüsetag
4. "	3700	1018	0,7	25,9	"
5. "	3900	1015			Wie vorher kohlenhydratfrei
6. "	3700	1006	0,5	18,5	
7. "	3600	1006	0,3	10,8	
8. "	3900	1007	0,5	19,5	
9. "	3600	1010	0,4	14,4	
10. "	3900	1012	0,5	19,5	

Datum	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Sacharum %	Menge Sachar.	
11. November	3300	1011	0,5	16,5	
12. „	3600	1011	0,4	14,4	
13. „	3700	1008	Spuren		
14. „	3800	1006	0,4	15,2	
15. „	3900	1011	0,3	11,7	
16. „	3900	1013	0,3	11,7	
17. „	3900	1016	1,1	43,9	
18. „	4400	1011	0,4	18,6	
19. „	4100	1007	0,4	16,4	
20. „	4000	1011	0,5	20,0	
21. „	4700	1012	0,4	18,8	
22. „	5300	1016	0,4	21,2	
23. „	4300	1016	0,6	25,8	
29. „	4800	1016	0,5	24,0	
30. „	4400	1008	0,2	8,8	
31. „	3400	1015	0,1	3,4	
1. Dezember	4800	1010	Spuren		Gemüsetag
2. „	4600	1017	negativ		„
3. „	5200	1006	0,2	10,4	Hafermehl
4. „	5200	1010	Spuren		Gemüsetag

Resumieren wir, so handelt es sich 1. um Lues, die von dem Patienten weder zugegeben ist, noch sonstige Erscheinungen gemacht hat, insbesondere keine Erscheinungen des zerebrospinalen Nervensystems; 2. um einen Fall mittelschweren Diabetes, der durch lange kohlenhydratfreie Diät ohne wesentliche Einschränkung des Eiweissquantums schliesslich durch eingeschobene Gemüsetage allmählich entzuckert wird, aber den durch die Polyurie (3—4—5 Liter Harn bei einem prozentischen Zuckergehalt unter 1 pCt., meist 0,5 pCt.) ausgezeichneten Typ darstellt; auch hier stellen wir die Wahrscheinlichkeitsdiagnose, dass hypophysäre Prozesse, wahrscheinlich luischer Natur, die Eigenheit der Form bedingen.

Wir machen hier auf die unebenen Schienbeinkanten aufmerksam, die man bei Syphilitikern häufiger antrifft; möglicherweise handelt es sich hier um periostale Prozesse am Türkensattel!

3. F. G., 48jähriger Kutscher. Aufgenommen 9. 9. 1915 bis Februar 1916.

Hereditär nicht belastet. Seit 20 Jahren zuckerleidend. Beginn mit Polyurie (nachts 2—3mal Harn gelassen). Polyphagie und Polydipsie. Zeitweise hat er diät gelebt. Leidet an Furunkulosis. Vor 3 Jahren Amputation der kleinen Zehe des rechten Fusses.

Februar-März 1915 Mastdarmgeschwür, dessentwegen er operiert wurde. Am Tage der Aufnahme klagt er über starkes Hunger- und Durstgefühl; in der linken Inguinalgegend Furunkel. In den letzten Jahren verschlechtertes Sehvermögen.

Befund: Mittelgrosser Mann von gutem Aussehen, mässigem Ernährungszustande. In der linken Inguis offenes eiterndes Geschwür mit starker Rötung und Schwellung der Umgebung. Das Bein ödematös.

Lungen normal.

Herzspitze hebend, etwas ausserhalb der Medioklavikularlinie im 5. Interkostalraum. Töne rein, 2. Aortenton klappend. Blutdruck 180/160 (Riva-Rocci); Arterien mässig rigide, Puls normal.

Leib ohne Befund.



Leber und Milz normal.

Harn diluiert, strohgelb, enthält Alb. Einige hyaline Zylinder, viel Leukozyten. Sachar. und Azetessigsäure.

Wassermann'sche Reaktion negativ.

Der Patient wird sofort auf kohlenhydratfreie Diät gesetzt, das Geschwür gespalten. Azetessigsäure verschwindet, Sacharum sinkt.

In der ersten Zeit der Beobachtung (9. 9. bis 19. 9.) bei kohlenhydratfreier Diät schwankt die Harnmenge zwischen 3000—6300, spezifisches Gewicht zwischen 1010 bis 1015, die Zuckermenge prozentisch von 2,6 pCt. nach unten. Vor der Operation betrug die ausgeschiedene Gesamtzuckermenge 127,4, nach der Operation 20—30 g.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Sachar. %	Azeton	Alb. ‰	Diät
19. Sept.	3900	1013	0,2	Spuren	4	Kohlenhydratfrei:
20. „	4200	1010	0,3	do.	6	
21. „	3800	1010	0,2	do.	4	100 g Käse
22. „	4400	1010	0,1	do.	4,4	100 g Butter
23. „	4300	1010	0,1	do.	3	300 g Fleisch
24. „	4200	1013	negativ		2	Diabetikergemüse
25. „	5700	1008	do.		2	= 2110 Kal.
26. „	4500	1010	Spuren		3	
27. „	5600	1010	do.		2	
28. „	5500	1010	do.		12	
28. „	5500	1010	0,3		7	
29. „	5600	1010	Spuren		5	
30. „	4600	1012	—		5	
1. Okt.	4300	1012	—		7	

Im weiteren Verlaufe hält sich die Harnausscheidung zwischen 4000—6000, das spezifische Gewicht um 1006—1010, selten um 1012, die Zuckerausscheidung in Spuren, Eiweissausscheidung steigt um 6—8 pM., öfters auf 10—12 pM., nach einiger Zeit verschwindet die Ausscheidung des Albumens wie des morphotischen Sediments vollständig.

Zulage von 250 g Milch bzw. 25 g und 50 g Weissbrot wird gut vertragen, d. h. die Zuckerausscheidung bleibt auch bei Zulage von 30—40 g Kohlenhydrat negativ. Die Polyurie indessen wie das niedrige spezifische Gewicht verharrt unter dem Werte von 1010.

Zusammenfassend kann man sagen: Es liegt hier ein durch Furunkulosis vorübergehend komplizierter mittelschwerer bis leichter Fall von Diabetes mellitus vor, dessen Gefässsystem betonte atherosklerotische Zeichen aufweist. Schrumpfniere im gewöhnlichen Sinne ist nicht vorhanden, die Blutdrucksteigerung hält sich in mässigen Grenzen, die Albuminurie ist verhältnismässig gross, indessen schwindet sie kurze Zeit darauf, so dass die Möglichkeit einer metastatischen Abszessbildung von dem Furunkel aus, mit Durchbruch in das Nierenbecken nahegelegt wird. Die extravagante 6 Liter oft erreichende Polyurie bei niedriger Zuckerausscheidung und das niedrige spezifische Gewicht gibt auch diesem Falle das Gepräge und stempelt ihn zum hypophysären Typus des Diabetes, ohne dass hier, wo speziell-luische Anhaltspunkte fehlen, etwas über die pathologisch-anatomischen Verhältnisse der Hypophyse präjudiziert werden soll, ja selbst die Möglichkeit einer renalen polyurischen Form in diesem gegebenen Falle soll keineswegs in Frage gestellt werden.



Schliesslich sei noch in diese Gruppe folgender Fall eingeführt:

4. M. M., 38jähriges Kinderfräulein. Aufgenommen 12. 10. 1915.

Mutter an Schwindsucht gestorben, Vater an Leberkrankheit. Zwei Geschwister leben.

Als Kind Diphtherie.

Seit dem 14. Lebensjahre regelmässig menstruiert. Jetzige Krankheit begann vor einem Jahre mit heftigen Rückenschmerzen, wo vom Arzt Zucker festgestellt wird.

In letzter Zeit starke Aufregungszustände; derentwegen sie hauptsächlich in die Klinik verwiesen wurde; sie klagt bei der Aufnahme über heftige Schmerzen in Armen und Beinen und über Mattigkeit.

Befund: Kleine Person in mässigem Ernährungszustande.

Keine Drüsen.

Ueber der linken Lungenspitze verschärftes Atmen.

Cor ohne Befund.

Abdomen ohne Befund.

Harn s. w. u. zuckerhaltig.

Nervensystem: Erhöhte Reflexe, gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit, Tremor der Hände.

Therapie: Bettruhe, Einstellung auf kohlenhydratfreie Diät. Die Harnmenge beträgt bei der Aufnahme bei 3000, spezifisches Gewicht 1011, Sach. 2,2 pCt.; vorübergehend Steigerung des spezifischen Gewichts auf 1020, Harnmenge um 3000, schliesslich sinkt unter dem Einflusse der kohlenhydratfreien Diät der Zucker auf 0.

	Harnmenge	Spez. Gew.	Sach. pCt.
am 27. Sept.	2600	1012	0,2
„ 28. „	2500	1016	—
„ 29. „	3200	1008	—
„ 30. „	2300	1010	—

Die höchsten beobachteten Harnmengen betragen 3500 ccm (bei Freiheit von Saccharum bzw. Spuren.)

In diesem Falle leichten Grades von Diabetes ist die Polyurie verhältnismässig geringer als in den Fällen 1—3. Eine hypophysäre Organbeziehung ist hier so wenig zu konstruieren wie im vorigen Falle; das soll uns aber nicht abhalten, auch diese Form vom Gesichtspunkte des hypophysären Diabetes zu beleuchten.

Wenn wir nun auf Grund der niedergelegten Beobachtungen eine hypophysäre Form des Diabetes aufstellen, so erhebt sich naturgemäss die Frage, wie verhält sich diese polyurische Form zum echten Diabetes insipidus, und weiter, wie würde sie sich erklären lassen? Es soll doch Aufgabe der Forschung sein, anatomisch greifbare Anhaltspunkte für den Diabetes überhaupt zu finden und so wird jede Organbeziehung zu bestimmten Diabetesformen zielfördernd wirken.

Zunächst kann man nach dem Stande der jetzigen Forschung den echten Diabetes insipidus unter den übrigen Polyurien jeden Charakters herausnehmen und ihn als eine Konzentrationsinsuffizienz der Niere kennzeichnen, die aus der experimentellen Tatsache heraus, dass Pituitrininjektionen allein beim Diabetes insipidus die Konzentrationsfähigkeit

des Harns zu erhöhen vermag, mit aller Wahrscheinlichkeit auf einen Mangel an Hypophysenhormon zurückzuführen ist. Dieses Hypophysenhormon stammt nach dem derzeitigen Stande der Lehre aus der sogenannten Pars intermedia der Drüse und wird durch den Infundibularteil der Drüse kolportiert. Die Unterbrechung der Kommunikation des Hormons mit dem Infundibularteil der Drüse wirkt im Sinne der Ausschaltung des Hormons und führt das Symptomenbild des Diabetes insipidus herbei.

Andererseits ist folgendes zu sagen: Die Akromegalie geht nach dem derzeitigen Stande der pathologisch-anatomischen Forschung und der experimentellen Wissenschaft mit Ueberfunktion des Vorderlappens der Hypophyse einher. In etwa 40 pCt. der Fälle von Akromegalie finden wir Diabetes bzw. Glykosurie, gewöhnlich mit Polyurie, wir finden aber auch Polyurie ohne Glykosurie und zwar Formen der Polyurie mit zwar niedrigem spezifischen Gewicht, indessen oft auch höherem spezifischen Gewicht. Schon das allein unterscheidet diese Polyurie als diuretische Ueberfunktionsform von der echten Insipidusform, die als Konzentrationsinsuffizienzform mit Abschluss des Hormons gekennzeichnet ist. So gut wie die Akromegalie muss aber die hypophysäre Polyurie ohne Konzentrationsinsuffizienz der Niere Reizungs-, d. h. Ueberfunktionserscheinung des Vorderlappens sein.

Unsere Beobachtungen 1 und 2, ebenso wie die Beobachtungen des polyurischen Akromegalie-Diabetes zeigen Harnkonzentrationen, die selbst bei Abrechnung des auf Dextrose entfallenden Anteils immer noch spezifische Gewichte von 1008—1010—1015 aufweisen, also weit höhere Werte wie beim echten Diabetes insipidus, wo das spezifische Gewicht um 1001 herum schwankt. Kurz gesagt, ist also Akromegaliediabetes bzw. die hypophysäre Form des Diabetes hypophysäre Reizungsform im Gegensatz zum echten Diabetes insipidus, der eine Lähmungsform darstellt.

Wie stellt sich dazu die Glykosurie? Wenn das akromegalische Bild an sich der ausgesprochenste Hyperpituitarismus ist, die Polyurie desgleichen, dann ist es auch die in 40 pCt. der Fälle vorhandene Glykosurie. Denn eine derartige häufige Verquickung ist keine Zufallserscheinung. Man hat den bei der Akromegalie häufiger anzutreffenden Hyperthyreoidismus — erschlossen aus der Struma! — wohl auch für die Glykosurie verantwortlich zu machen versucht, doch ist Hyperthyreoidismus nicht oder nur in seltenen Fällen von Glykosurie gefolgt, so dass man hier die Glykosurie als Zufallserscheinung betrachten oder durch indirekte Beeinflussung der Hypophyse entstanden erklären kann.

Unter 80 Fällen von Morbus Basedow fanden wir nur einen einzigen Fall von leichtem Diabetes; hier bestand Polyurie (etwa 3000 ccm Harn, niedriges spezifisches Gewicht 1008—1015, Harnzucker 0,5—1 pCt.). In einem zweiten Falle wurde vorübergehend Glykosurie beobachtet. — Gerade der Charakter des ersten Falles spricht eher für die hypophysäre Entstehung des Diabetes.

Wie wäre nun der Mechanismus der hypophysären Reizungsglykosurie zu erklären? Pituitrininjektionen vermögen zeitweilig Glykosurie beim Tier hervorzurufen. Beim Menschen haben wir nach Pituitrininjektionen



noch keine Glykosurie beobachtet. Spricht indessen nicht alles dafür, dass die Hypophyse im Sinne der nervösen Kohlenhydratregulierung via Leber wirkt? Zu Gunsten dieser Anschauung ist folgendes anzuführen: Sticht man in den Boden des 3. Ventrikels, so entsteht eine Glykosurie (Aschner'scher Zuckerstich). Diese Glykosurie kann wohl durch eine übergeordnete Reizung des Piqûrezentrums erklärt werden, ist es doch mehr als wahrscheinlich, dass es ein übergeordnetes Zuckerzentrum gibt (das womöglich der motorischen Grosshirnrinde noch untersteht). Die Hypophyse wäre dann durch eine Einwirkung auf die Leber im Sinne der Zuckerstichmobilisierung wirksam (die Bahn geht durch den linken Grenzstrang, Splanchnikus zur Leber). Auf diese Weise wäre eine Beziehung zum Pankreas gegeben: das Pankreas reguliert (hemmend) auf Hormonwege die Kohlenhydratmobilisierung, die Hypophyse reguliert (fördernd) auf nervösem Wege die Kohlenhydratmobilisierung.

So wie man früher geurteilt hatte, dass Adrenalin gewissermassen der physiologische Antagonist des Insularapparates sei — „Adrenalin fördert, Pankreas hemmt" — kann man heute nicht mehr urteilen, denn erstens kann als physiologische Hauptaufgabe des Adrenalins nicht die Kohlenhydratmobilisierung betrachtet werden, zweitens ruft beim Pankreasdiabetes Adrenalin noch eine stärkere Glykosurie hervor, drittens ist der Nachweis der Adrenalinämie hier nicht zu erbringen [vgl. Gigon, Ergebnisse der inneren Medizin (l. c.)].

Die Tatsache, dass Hyperpituitarismus fast in der Hälfte der Fälle Glykosurie hervorruft, die lokale Beziehung der Hypophyse zum Zuckerstichzentrum am Boden des 3. Ventrikels, die Möglichkeit der experimentellen Auslösung einer Glykosurie durch Pituitrin, alles das zusammengenommen macht die hypophysäre Zuckermobilisation mehr als wahrscheinlich.

Es würde nach dieser Auffassung eine Glykosurie zustande kommen:

a) durch Ausfall des Insularapparates (insularer Typ);
b) durch starke Reizung der Hypophyse (hypophysärer Typ);
c) durch Mischung beider Formen.

Naturgemäss hat eine derartige Einteilung etwas Konstruiertes; sie wird indessen für das Verständnis diabetischer Störungen mit Hinsicht auf Organerkrankungen nur förderlich sein, wobei man allerdings des Einwurfes gewärtig sein muss, wo bleiben die anderen Blutdrüsen? Nach allen klinischen Erfahrungen aber hat weder die Schilddrüse (vgl. das oben gesagte), noch der Nebennierenapparat, auch wenn experimentell Glykosurien durch diese ausgelöst werden, derartige Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel, wie die Hypophyse.

Es muss hier besonders auf die experimentelle Arbeit von Jarisch (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913) hingewiesen werden, wonach die Piqûre den Reizweg nicht über die Nebennieren wählt.

Man wird bei der Beurteilung der eben entwickelten Gesichtspunkte natürlich sich fragen, wie ist denn der Mechanismus des Zusammenwirkens der Hypophyse mit dem Pankreas im Hinblick auf den unter dem Gesichtspunkt des Gesamtstoffwechsels beurteilten Kohlenhydratstoffwechsel? Wir können darüber folgendes Allgemeine aussagen. Der



Umsatz (bei gemischter Nahrung) wird gedeckt zu 50 pCt. aus Kohlenhydraten, 30 pCt. aus Fetten, 20 pCt. aus Eiweiss. Der Eiweissstoffwechsel ist wohl grösstenteils zellulärer Stoffwechsel, der nur begrenzt dem Einfluss der inneren Drüsen untersteht. Der Gesamtstoffwechsel wird reguliert in erster Linie durch die Schilddrüse (Hyperthyreoidismus = Steigerung, Hypothyreoidismus = Herabsetzung) und die Hypophyse (Hyperpituitarismus = Steigerung, Hypopituitarismus = Herabsetzung). Zwischen beiden aber ist ein Unterschied: die Schilddrüse reguliert den Fettumsatz, die Hypophyse den Kohlenhydratumsatz. Da letzterer wegen der Notwendigkeit der Anwesenheit von Kohlenhydraten zur Muskelleistung auch Beziehungen zum motorischen Apparat hat, ist die nervöse Abhängigkeit durch die räumliche Beziehung der Hypophyse zum Gehirn ausgedrückt, die Wirkungsbahn geht sodann durch das Zentralnervensystem und die Uebertragung der Wirkung auf die Leber erfolgt unter Kontrolle des Insularapparates. Wie der Insularapparat aber den Kohlenhydratumsatz (im Sinne der Mobilisierungshemmung) in der Leber reguliert, so reguliert er auch den Fettumsatz (Ausfall des Insularapparates steigert den Fettumsatz!). Regulierung des Kohlenhydratumsatzes und Anpassung an die Leistung ist unter Beeinflussung durch Insularapparat also Aufgabe der Hypophyse.

Von diesen Gesichtspunkten aus ist es von Interesse der Frage nachzugehen: Wie verhält sich denn eigentlich das Pankreas bei Akromegalie, das heisst bei Hyperpituitarismus? Es kann hier die Literatur nach Heiberg (Literatur daselbst) zitiert werden. Vorausgeschickt sei, dass das Durchschnittspankreas 70—80 g wiegt.

Norris: Fall von Akromegalie mit Adenom der Hypophyse, wo 22 Monate hindurch Polyurie bestanden hat und wo das Pankreas 170 g wog. Keine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes; einige Pankreasinseln boten ein adenomähnliches Aussehen, einige Gefässveränderungen, einige hyaline Degeneration.

Weichselbaum: Zwei Fälle von Akromegalie + Diabetes. Pankreasgewicht 155 g bzw. 125 g. Verminderung der Zahl der Inseln, hydropische Degeneration, bzw. Atrophie.

Amsel: Gewicht des Pankreas 130 g. Amsel sieht die Volumzunahme namentlich als die Folge der Vergrösserung vieler hyperplastischer Langerhans'scher Inseln an; die übrigen Parenchymzellen waren nicht vergrössert.

In den Fällen von Norris und Amsel war also eine Insularhyperplasie gegeben trotz Glykosurie, bei den beiden Weichselbaum'schen Fällen allerdings auch eine teilweise Atrophie der Inseln. Sollte man nicht gerade in jenen Befunden die Ausprägung des Schemas, das wir oben gegeben haben, finden, und dem Uebergewicht der Hypophyse gegenüber ein kompensatorisches Eintreten des Insularapparates anatomisch manifestiert sehen? Die erwähnten Befunde sprechen zum mindesten für unsere Annahme.

Alles in allem können wir sagen: Die Insulartheorie des Diabetes befriedigt uns klinisch nicht völlig. Ohne dass die am Insularapparat vorhandenen Veränderungen in ihrer pathologisch-anatomischen Dignität unterschätzt zu werden brauchen, erfordert klinische und experimentelle



biologische Beobachtung gerade die Einbeziehung der Hypophyse in die anatomisch-histologische Untersuchung des Diabetes. Diabetes kann sowohl auf insalarer wie hypophysärer Basis entstehen (insularer Typ des Diabetes — hypophysärer Typ des Diabetes), wie auf der Mischung beider (gemischter Typ). Nur unter der pathologisch-histologischen Berücksichtigung von Hypophyse, Insularapparat und Leber erscheint die Frage des Diabetes mellitus nach dem Sedes morbi definitiv lösbar.

Es sei noch eine zahlenmässige Zusammenstellung gegeben, wie sich die beobachteten Diabetesfälle verhielten.

Von 125 Fällen von Diabetes mellitus waren

2 reine Fälle von Pankreasdiabetes (Schädigung auch der äusseren Funktion),
5 Fälle von insularem Typ,
4 Fälle von hypophysärem Typ,
1 Fall von hypophysärem Typ bei Morbus Basedow,
113 Fälle von gemischtem Typ.

Zum Schlusse noch einige Worte über die Beweiskraft der angeführten Fälle: So wenig wir glauben dürfen, dass die hier angeführten Fälle von „insularem Typ" durchgehends reine insulare Fälle sind, so wenig meinen wir, dass z. B. die Fälle 3 und 4 von hypophysärem Typus reine Fälle in organätiologischer Beziehung sind; ja es ist mehr als wahrscheinlich, dass Fälle von hypophysärem Typus auch noch andere Beziehungen zum Nervensystem oder den Nieren haben können, wodurch die Polyurie erklärt wird, so wie ja auch nicht jeder Fall von Diabetes insipidus ein reiner Hypophysenfall zu sein braucht. Trotzdem haben wir uns zur Veröffentlichung dieser Studien für berechtigt gehalten und hoffen weiteres beweiskräftiges Material zugunsten unserer Anschauungen beibringen zu können. Der Frage des sog. nervösen und traumatischen Diabetes werden wir dabei ganz besondere Aufmerksamkeit widmen.



XXIII.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königl. Charité
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus, z. Zt. im Felde,
stellv. Direktor: Prof. Dr. Th. Brugsch).

Die Wirkung der Alkalientziehung auf die vasokonstriktorische Komponente des Blutes.

Von

Dr. **Walter Arnoldi,**

Oberarzt der Reserve und Assistent der Klinik.

(Mit 12 Kurven im Text.)

Dass man durch stomachale Säurezufuhr dem Organismus Alkali entziehen und damit auch den Alkalibestand (Karbonatgehalt) des Blutes vermindern kann, haben bereits Walter's[1]) Untersuchungen aus dem Schmiedeberg'schen Laboratorium gelehrt. Bleibt auch die normaliter wenig nach der alkalischen Seite verschobene Hydroxylionenkonzentration, wie Michaelis zeigte, selbst bei stärkster Säurezufuhr bis kurz ante mortem fast unverändert — ein gleiches Resultat erzielte ich an einem Versuchstier (Kaninchen), dessen Blut von Herrn Prof. Michaelis und mir im Laboratorium des ersteren nach Säurevergiftung untersucht wurde — so muss man doch eine Verminderung der Alkalikarbonate bezw. eine Verschiebung der Kationen im Blute annehmen, die in der Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit s.c. Hydroxylionenkonzentration nicht zum Ausdruck gelangt. Die Säurevergiftung geht mit einer Verminderung des COO-Gehaltes des Blutes einher [Kraus[2])]; es sinkt mit der Wärmeproduktion gleichzeitig auch die COO-Bildung [Chvostek[3])]. Kraus fand bei schwerem Diabetes mellitus, ferner bei verschiedenen Infekten, die auspumpbare COO um $^1/_2$—$^1/_3$ (!) herabgesetzt. Nicht nur bei dem künstlichen Diabetes und durch Erzeugung von Fieber, sondern auch durch Säurevergiftung i. e. Alkalientziehung sind wir also im Stande das Blut ärmer an Alkali und COO zu machen.

Wichtige Beziehungen sind nun zwischen der Adrenalinwirkung und Säure bezw. Alkali durch verschiedene Untersucher aufgestellt worden.

Gleichzeitige Säurezufuhr verstärkt die Adrenalinwirkung sehr erheblich [Kretschmer[4])], Alkali schwächt sie ab [Frugoni[5]) und andere]; nach

1) Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877.
2) F. Kraus, Zeitschr. f. Heilkunde. 1889. Bd. 10.
3) Chvostek, Zeitschr. f. innere Med. 1893. Bd. 14.
4) Kretschmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907. Bd. 57. S. 438.
5) Frugoni, zit. nach Biedl, Innere Sekretion. 1916.



Foà[1]) führt Adrenalinzufuhr zu einer Zunahme der Säuerung und Abnahme des Alkalis im Blute.

Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, das Blut von Versuchstieren kurz vor und nach einer energischen Alkalientziehung auf seinen Gehalt an vasokonstriktorischen Substanzen (Adrenalin?) zu prüfen.

An 5 Kaninchen wurde diese Prüfung mittels des Laewen-Trendelburg'schen Froschpräparates vorgenommen. Es wurde Hirudinplasma in der Verdünnung von 0,2 Plasma + 0,8 Ringer-Lösung injiziert. Die Blutentnahme erfolgte kurz vor und etwa eine Stunde (mit Ausnahme von Versuch 3) nach der stomachalen Säurezufuhr durch eine Schlundsonde.

Zunächst sei hervorgehoben, dass die Ohrgefässe der Kaninchen nach der Säurezufuhr deutlich stärker kontrahiert waren als vorher, so dass die Blutentnahme oft Schwierigkeiten machte. Ebenso schien das Plasma, das durch Zentrifugieren sofort von den Blutkörperchen abgetrennt wurde, nachher leichter hämolytisch zu werden als vor der Säurezufuhr, was man wohl als Folge einer Aenderung und Verschiebung der Salzkonzentration und des Wassergehaltes mit konsekutiver Einwirkung auf die Resistenz der Erythrozyten aufzufassen hat. Stark hämolytisches Plasma wurde nicht benutzt, obwohl es, wie ich mich überzeugte, in den angewandten Mengen ohne merklichen Einfluss auf das Präparat war.

Zwei Kaninchen wurden einige Tage mit einer alkaliarmen Nahrung gefüttert (Weizengries). Entsprechend früheren nicht veröffentlichten Versuchen mit dem gleichfalls alkali- und zwar Na-armen Reis über die Umwandlung subkutan einverleibter Harnsäuredepots beim Kaninchen in harnsaures Natron bezw. das Ausbleiben dieser Umwandlung durch eine Na-arme Ernährung [S. Cohn[2])] war eine Alkali- (Natron)-Verminderung anzunehmen. Durch die plötzliche stomachale Säurezufuhr wurde dann umso nachhaltiger der Alkalibestand des Organismus angegriffen. Jedoch auch bei gewöhnlichem Grünfutter waren Unterschiede im Gehalt an vasokonstriktorischer Substanz feststellbar. Dass sensible Reizung der Magenschleimhaut oder gar Aetzwirkung zu einer vermehrten Adrenalinsekretion geführt hätten, ist nicht wahrscheinlich. Meist wurde zum Vergleich mit der Plasmawirkung eine schwache Suprareninlösung herangezogen, eine genaue Austarierung ist nach meinen Erfahrungen (die Darlegung der Gründe wird an andrer Stelle erfolgen) nicht ohne weiteres exakt durchführbar, ja praktisch fast unmöglich.

Als Säure wurde $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 in den Mengen von 60—100 ccm, einmal 100 ccm $^1/_2$ pCt. HCl-Lösung durch die Schlundsonde eingeführt.

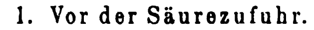
Versuch 1. Kaninchen 6 Tage lang mit Weizengries gefüttert; an den beiden letzten Tagen, zuletzt eine Stunde vor der Blutentnahme 60 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 durch die Schlundsonde eingeführt.

---

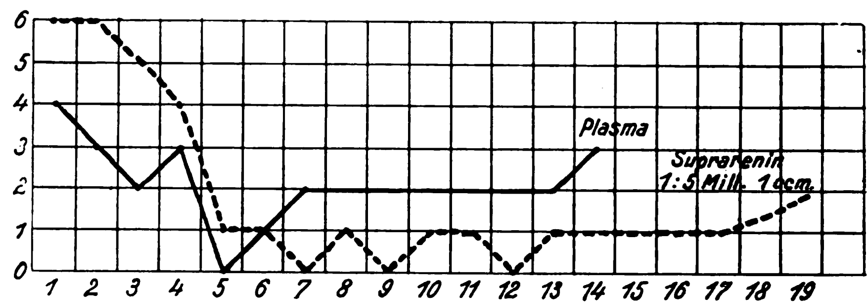
1) Foà, zit. nach Biedl, Innere Sekretion. 1916.

2) S. Cohn, Vortrag in der Berliner med. Ges. 1912. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1912.

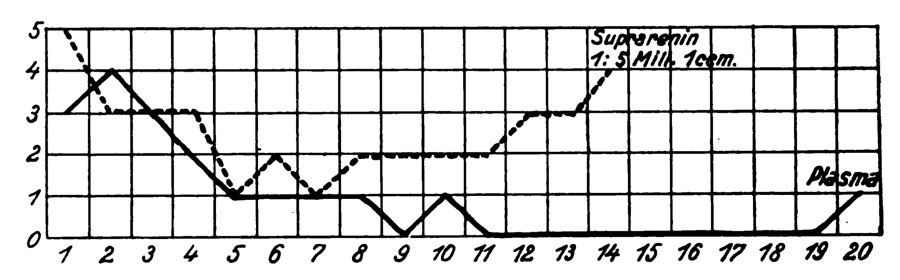




1. Vor der Säurezufuhr.



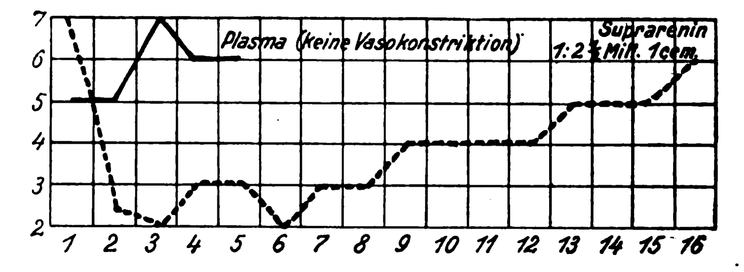
2. Nach der Säurezufuhr.



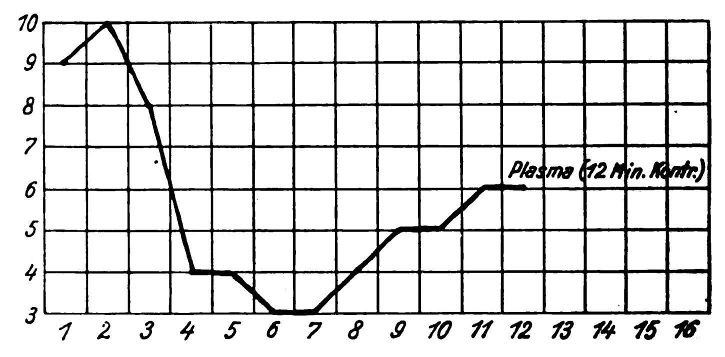
Während das Plasma vor der Säurezufuhr eine Vasokonstriktion von 14 Minuten verursachte, kontrahierte es nachher mehr als 20 Minuten, obwohl die Suprareninempfindlichkeit des Präparats verringert war.

Versuch 2. Kaninchen mit Weizengries gefüttert, an den beiden letzten Tagen, zuletzt eine Stunde vor der Blutentnahme, je 100 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 per os installiert.

1. Vor der Säurezufuhr.

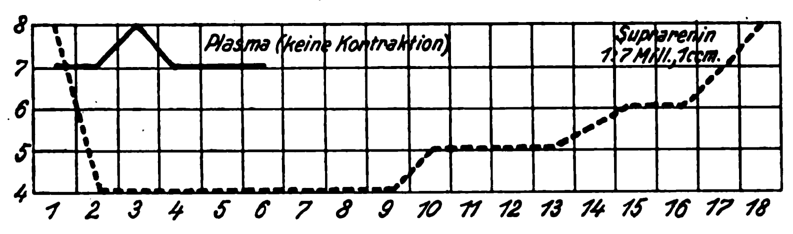


2. Nach der Säurezufuhr.

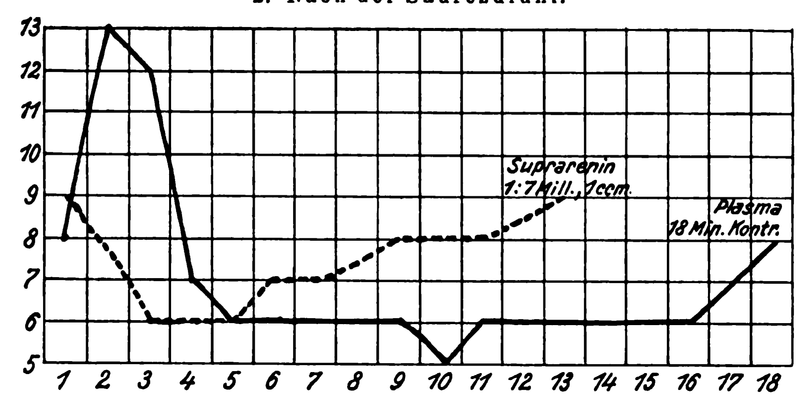


Versuch 3. Kaninchen bei Grünfütterung. Vorher und 8 Stunden nach Einverleibung von 60 ccm H_2SO_4 per os untersucht.

1. Vor der Säurezufuhr.

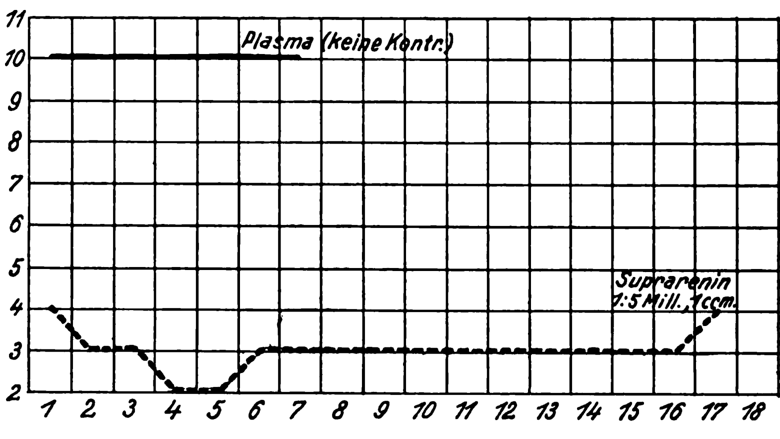


2. Nach der Säurezufuhr.

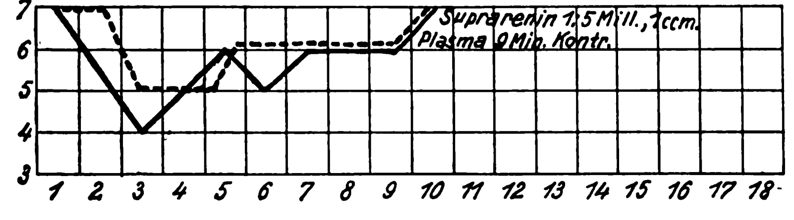


Versuch 4. Kaninchen bei Grünfütterung. Vor und nach Zufuhr von $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 100 ccm per os ($1^1/_4$ Stunde später) untersucht.

1. Vor der Säurezufuhr.

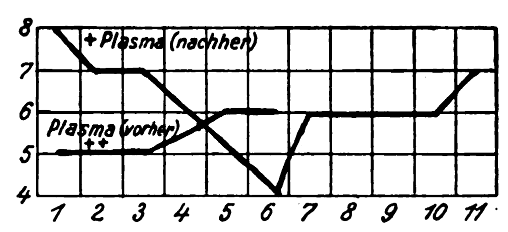


2. Nach der Säurezufuhr.



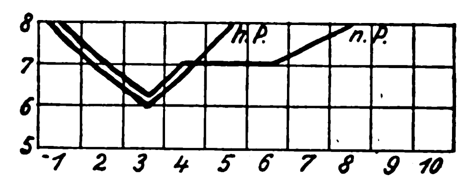
Versuch 5. Kaninchen bei Grünfütterung. Vor und eine Stunde nach Zufuhr von 100 ccm 1/2 proz. HCl-Lösung untersucht.

Vor der Säurezufuhr.



++ Vor der Säurezufuhr durch das Plasma keine, nachher + 11 Min. Kontraktion.

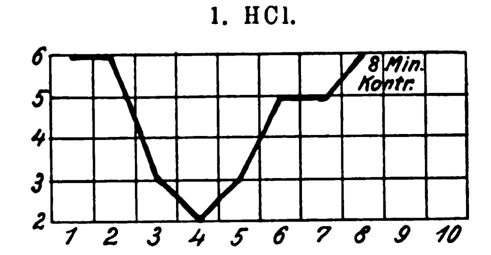
Hämolytisches Plasma und normales Plasma.



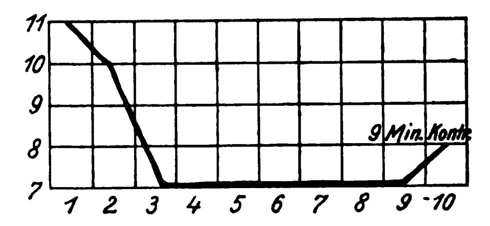
Vasokontraktion durch hämolytisches Plasma 5 Minuten, durch normales 7 Minuten.

Plasma + HCl bzw. NaOH.

1. HCl.



2. Das gleiche Plasma + NaOH.



Aus den vorliegenden Untersuchungen ersehen wir, dass die Alkalientziehung durch stomachale Säurezufuhr zu einer Vermehrung der vasokonstriktorischen Komponente des Blutes führt. Ob es sich dabei um eine wirkliche Vermehrung der letzteren oder eine Verminderung von vasodilatierenden Stoffen handelt, ist nicht ohne Weiteres ersichtlich. Im Sinne der obengenannten Befunde der Autoren bei Säurevergiftung ist mit dem Alkali gleichzeitig auch eine Verminderung der COO anzunehmen. Vermehrte Adrenalinsekretion oder verstärkte Adrenalinwirksamkeit sind wohl die Gründe der veränderten Wirkung des Blutes auf die Froschgefässe.



Eine Analogie zu chronischen Säurevergiftungen hat z. B. für den Diabetes manches Bestechende, so bedürfte die Hyperglykämie in der Voraussetzung, dass sie als Reiz vom chromaffinen System ausgelöst wird, nicht einmal der Bedingung einer dauernd vermehrten Adrenalinsekretion. Der Alkalimangel könnte allein schon eine verstärkte Funktion des an sich normalen Adrenalingehaltes des Blutes hervorrufen. Indessen können längere Zeit bestehende Zustände einer Uebersäuerung des Körpers regulative Vorgänge auslösen, die unsere bei akuter Säurevergiftung erhobenen Befunde ganz wesentlich modifizieren, von der Verschiedenheit des tierischen und menschlichen Organismus ganz abgesehen.

Zusammenfassung.

Nach stomachaler Zufuhr verdünnter mineralischer Säuren (H_2SO_4, HCl) sind die Ohrgefässe des Kaninchens stärker kontrahiert als vorher; die Resistenz der roten Blutkörperchen erscheint vermindert; die vasokonstriktorische Komponente wird durch die Alkali- (Karbonat-) Entziehung durch stomachale Säurezufuhr verstärkt (ob durch Vermehrung der letzteren oder Verminderung der vasodilatierenden Substanzen, steht noch nicht fest).



XXIV.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königl. Charité
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus, z. Zt. im Felde,
stellv. Direktor: Prof. Dr. Th. Brugsch).

Der Einfluss der COO auf die Blutgefässe, sowie die Beziehungen der COO zur vasokonstriktorischen Blutkomponente (Adrenalin).

Von

Dr. **Walter Arnoldi,**
Oberarzt der Reserve und Assistent der Klinik.

Ueber die gefässerweiternde Wirkung der COO berichten Bayliss[1]), Severin[2]), Tonita[3]), B. Skorczewski[4]) u. a. Vorliegende Untersuchungen sollen diese Beobachtungen weiter erhärten und die Beziehungen zu einem physiologisch äusserst wichtigen Faktor für das Einspielen des Gefässkalibers — das Adrenalin — beleuchten. Kohlensäure und Adrenalin scheinen in der Tat berufen, die Steuerung des Blutstroms auf diese Weise über die Gefässweite hervorragend zu beeinflussen. Als Angriffspunkte ist für beide die Myoneuraljunktion wahrscheinlich.

Gute Versuchsbedingungen zum Studium der COO-Wirkung auf die Gefässe gibt das Laewen-Trendelenburg'sche Froschpräparat. Als Durchströmungsflüssigkeit diente eine Salzlösung von 0,8 pCt. NaCl, 0,01 pCt. $CaCl_2$ und 0,0075 pCt. KCl in gewöhnlichem, also auch etwas COO (aus der Luft) enthaltendem Aqua dest.

1. Einleiten von COO in die Durchspülungsflüssigkeit.

Vor dem Einleiten der COO in die Durchspülungsflüssigkeit wurde an dem Froschpräparat eine wirksame Dosis Adrenalin bezw. Suprarenin festgestellt und in 0,5 ccm Lösung injiziert (entsprechend etwa 0,00001 g Adrenalin), alsdann wurde COO in die Durchspülungsflüssigkeit eingeleitet, wobei keine deutliche Aenderung der Tropfenzahl bez. Gefässweite eintrat. Nunmehr erfolgte die Injektion von Suprarenin in gleicher Menge und in stärkerer Dosis.

---

1) Bayliss, Journ. of phys.

2) Severin, La contraktil. dei capillari in relat. a. gas; des scamb. mat al. Perugia. Zitiert nach Tonita. 1881. S. 3.

3) Tonita, Ueber die Hyperämie der Haut nach Esmarch'scher Blutleere. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116. S. 299.

4) B. Skorczewski, Das Verhalten der Arterien und Venen unter der Wirkung des COO-Stromes. Bullet. de l'acad. des sciences de Cracowie. 1878. Zitiert nach W. Skorczewski. Zeitschr. f. exp. Path. 1911. Bd. 9. S. 49.



Versuch 1.

1. Nach Injektion des Suprarenins 19 Minuten Vasokonstriktion.
2. 1/2 Stunde COO in die Durchspülungsflüssigkeit geleitet.
3. Injektion von Suprarenin wie vorher, keine Vasokonstriktion.
4. Injektion von Suprarenin in stärkerer Konzentration, keine Vasokonstriktion.
5. Injektion von Suprarenin fast konzentriert, schwache Vasokonstriktion.

Versuch 2.

1. Nach Injektion von Suprareninlösung 3 Minuten Vasokonstriktion.
2. Nach Injektion von Suprareninlösung in gleicher Menge 3 Minuten Vasokonstriktion.
3. COO-Einleitung in die Durchspülungsflüssigkeit.
4. Nach Injektion von Suprarenin in gleicher Menge wie vorher, keine Vasokonstriktion.
5. Desgleichen.
6. Nach Injektion von Suprarenin in doppelter Menge, 1 Minute, keine Vasokonstriktion.

Die Einleitung der COO in die Durchspülungsflüssigkeit änderte, wie erwähnt, an sich die Tropfenzahl nicht, dagegen wurde die Anspruchsfähigkeit auf Suprarenin ganz wesentlich herabgesetzt.

2. Injektion von Suprareninlösungen, in die zuvor COO auf kurze Zeit eingeleitet wurde.

Es wurde eine Suprareninverdünnung hergestellt und ihre Wirksamkeit am Froschpräparat festgestellt, alsdann in die gleiche Verdünnung COO ca. 2 Minuten eingeleitet und der Versuch wiederholt.

Ein deutlicher Unterschied zwischen der Suprareninverdünnung vor und nach dem Einleiten von COO konnte nicht beobachtet werden.

3. Einfluss der COO nach Ueberleiten derselben über das Präparat.

Die Tropfenzahl des Präparates wurde in der üblichen Weise registriert, dann wurde aus einer Flasche (Bombe) ein COO-Strom über das Präparat, das mit einer Papierhülle umgeben war, geleitet. Es trat danach in einer COO-reichen Luft eine Tropfenvermehrung i. e. Vasodilatation ein.

Eine Suprareninlösung ist nach dem Ueberleiten der COO weniger wirksam als vorher.

Versuch 3.

Sehr langsam tropfendes Präparat.

1. 1 Tropfen in 17 Zeiteinheiten.
2. COO übergeleitet. Nach 3 Minuten 1 Tropfen in 15 Zeiteinheiten.
3. Nach dem Abbrechen der kurzen COO-Ueberströmung kehrt die Tropfenzahl zurück auf 1 Tropfen in 18 Zeiteinheiten.
4. Nochmals COO übergeleitet, 1 Tropfen in 15 Zeiteinheiten.
5. Nach kurzem Intervall ohne COO-Strom, 1 Tropfen in 16 Zeiteinheiten.
6. COO-Strom, 1 Tropfen in 16 Zeiteinheiten.
7. COO-Strom, keine Aenderung.
8. Desgleichen.



Versuch 4.

1. Suprareninlösung injiziert, 8 Minuten Vasokonstriktion.
2. Nachdem 3 Minuten COO-Strom über das Präparat geleitet war, Injektion der gleichen Suprareninlösung.
   Diesmal nur 4 Minuten Vasokonstriktion.
3. Nachdem wiederum COO übergeleitet wird, nach 2 Minuten Vasodilatation.

Versuch 5.

1. Suprareninlösung injiziert, 10 Minuten Vasokonstriktion.
2. COO-Strom übergeleitet, nach 5 Minuten Vasodilatation.
3. Suprarenininjektion wie bei 1: 3 Minuten Vasokonstriktion.

Dieses Präparat wurde mit der angegebenen Salzlösung + $NaHCO_3$ durchströmt.

4. Die vasokonstriktorische Komponente des Plasmas bzw. Serums vor und nach einem COO-Bade.

Es war nun von Interesse, das Verhalten des Blutes vor und nach bzw. während eines COO-Bades beim Menschen auf seine vasokonstriktorische Komponente (Adrenalin?) zu prüfen.

Versuch 6 (Selbstversuch).

Es wurden kurz vor und dann nach 10 Minuten langem Bade (künstliches COO-Bad) noch während desselben Blut aus der Vena mediana cubiti und Arteria radialis entnommen und durch Hirudinzusatz flüssig erhalten; von dem Plasma 0,1 + 0,4 ccm Salzlösung injiziert.

1. Venöses Plasma vor dem Bade 7 Minuten Vasokonstriktion.
2. Venöses Plasma nach 10 Minuten COO-Bad 0 Minuten Vasokonstriktion.
3. Arterielles Plasma vor dem Bade 5 Minuten Vasokonstriktion.
4. Arterielles Plasma nach 10 Minuten COO-Bad 2 Minuten Vasokonstriktion.

Versuch 7.

Venöses Plasma (Hirudin) 0,2 ccm + 0,2 ccm Salzlösung.

1. Venöses Plasma vor dem Bade 24 Minuten Vasokonstriktion.
2. Venöses Plasma nach 10 Minuten COO-Bad 4 Minuten Vasokonstriktion.

Wir sehen hier einen deutlichen Unterschied des Plasmas vor dem Bad und nach 10 Minuten langem COO-Bad. Jedoch möchte ich hervorheben, dass dieser Befund keineswegs immer erhoben wurde. So war es schon auffallend, dass das arterielle Plasma des Versuches am folgenden Tage geprüft sich inbezug auf die Stärke der Vasokonstriktion vor bzw. nach dem Bade umgekehrt verhielt, diesmal zeigte das arterielle Plasma vor dem Bade eine 6 Minuten lange Vasokonstriktion, das nach 10 Minuten COO-Bad entnommene 13 Minuten lang Kontraktion. Es lag zunächst nahe, einen Versuchsfehler oder geänderte Bedingungen anzunehmen. Drei weitere Versuche mit venösem Plasma ferner ein solcher mit venösem Serum (durch Zentrifugieren gewonnen) ergaben jedoch ebenfalls eine stärkere Wirkung des Plasmas bzw. Serums nach dem COO-Bade. Es waren diese Versuche einige Stunden nach der Blutentnahme angestellt



worden zum Unterschied von den erst erwähnten. Spätere bei Winterfröschen gemachten Wiederholungen ergaben, dass diese Frösche oft weniger gut auf Adrenalin reagierten als Sommerfrösche.

Es liegt nahe, anzunehmen, das bei längerem Stehen des Blutes COO entweicht und nun erst die vorher durch COO verdeckte vasokonstriktorische Wirkung in Erscheinung tritt. Nach dem COO-Bad wäre demnach der Adrenalingehalt vermehrt, jedoch im venösen Blute durch den starken COO-Gehalt zunächst verdeckt. An anderem Orte zu besprechende Untersuchungen über den Blutzuckerspiegel bzw. seine Aenderung durch COO-Bäder (Erhöhung) machten ebenfalls eine Anregung der Adrenalinsekretion durch COO wahrscheinlich. Immerhin wäre es erwünscht, wenn diese Untersuchungen mit verbesserter und vereinfachter Methodik wiederholt und die Resultate bestätigt würden. Bei Asphyxie fanden Cannon und Hoskins eine Steigerung der Adrenalinsekretion, bei einem langanhaltenden asphyktischen Zustand kommt es zu einem fast völligen Schwund der chromaffinen Substanz im Nebennierenmark (Borberg), nicht der Mangel an Sauerstoff, sondern die vermehrte Menge COO bedingt die Glykosurie bei Asphyxie[1]). Alle diese Beobachtungen machen die Anregung der Adrenalinsekretion durch COO-Bäder höchst wahrscheinlich.

Erregt die COO eine vermehrte Adrenalinsekretion, so hätten wir für die Hochdruckstauung = stark COO-haltiges Blut und hoher Blutdruck = entsprechend der obigen Erwägung (vermehrte Adrenalinsekretion mit entsprechender Wirkung auf Herz und Arterien andererseits Erschlaffung der Kapillaren durch reichliche Aufnahme von COO aus den schlecht durchbluteten COO-überladenen Geweben) vielleicht eine Erklärung.

Die Gefässerschlaffung durch die COO, die neben den Kapillaren wohl auch die kleinen Venen, dagegen nicht die Arterien und grösseren Venen betrifft, da nur die ersteren für das Gas durchgängig sind, ist bedeutsam bei arbeitenden Organen. Hier führt sie durch Wandentspannung zu erleichtertem venösem Abfluss und schon sekundär zur Ansaugung von arteriellem Blut, wodurch Zirkulation und Stoffwechsel begünstigt wird.

Weitere Probleme, die zu der gefässdilatierenden COO-Wirkung in Beziehung stehen (z. B. die erleichterte Wasseraufnahme im Magendarmkanal durch die durch COO erweiterten Kapillaren), seien hier nur gestreift. Jedenfalls wird uns die physiologisch so wichtige Rolle der COO aus diesen und anderen Untersuchungen immer deutlicher, sie ist keineswegs nur ein schnell zu entfernendes Abbauprodukt des Körpers, sondern erfüllt noch wichtige, besondere Aufgaben. Interessant ist die Zufuhr von COO durch Bäder und Getränke bei darniederliegender Zirkulation, wobei eine örtliche Wirkung (Getränke) bzw. eine Erhöhung des COO-Gefälles (Bäder) Stoffwechsel und Zirkulation anregen sollen.

1) Edie, Biochem. Journ. 1906. Bd. 1. S. 455.



Zusammenfassung.

Einleiten von COO in die das Laewen - Trendelenburg'sche Froschpräparat durchströmende Salzlösung ändert an sich nicht die Gefässweite, setzt jedoch die Wirkung des injizierten Suprarenins auf die Gefässe herab.

Lässt man über das Präparat COO strömen, so erweitern sich die Gefässe; Suprarenin ist jetzt weniger wirksam.

Das arterielle Plasma hat im Vergleich zum venösen etwa die gleiche vasokonstriktorische Substanz.

Ein COO-Bad führt zur Aenderung der vasokonstriktorischen Wirkung des menschlichen Blutes einmal durch die vermehrte Menge von COO, weiter möglicherweise durch eine Aenderung des Adrenalingehalts. Dass vermehrter COO-Gehalt des Blutes die Adrenalinsekretion anregt, ist höchst wahrscheinlich.

Besprechung einzelner Folgerungen für die Pathologie und Physiologie. (Die Hochdruckstauung findet vielleicht in der durch COO bedingten Vermehrung der Adrenalinsekretion und nachfolgenden Verengerung kleinster Gefässe eine Erklärung.)



XXV.

Aus der Königl. Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Breslau
(Direktor: Geheimrat Albert Neisser).

Ueber die physikalisch-chemischen Grundlagen der Therapie der Gonorrhoë.

I. Die Wirkung kolloider Metalle auf Gonokokkenkulturen.

Von

F. W. Oelze.

Betrachten wir das klinische Bild einer akuten Anterior-Gonorrhoë des Mannes, so scheint es, als wenn hier die denkbar besten Bedingungen für eine direkte Desinfektionstherapie gegeben wären. Es besteht wenigstens anfänglich eine gute Lokalisation der Krankheitserreger, welche sich an der Oberfläche der Schleimhaut befinden. Auch liegt die Dauer der Einwirkung des Desinfektionsmittels ganz in unserer Hand. Dazu kommt noch, dass wir, wie Laboratoriumsversuche zeigen, eine grosse Anzahl von Mitteln besitzen, welche Gonokokkenkulturen in vitro schnell und sicher abtöten.

Trotzdem ist es, wenn man von den Abortivheilungen bei ganz frischen Infektionen absieht, bekanntlich mit den Erfolgen der gewöhnlichen Tripperbehandlung sehr schlecht bestellt.

Es erschien daher der Versuch lohnend, die tiefe Kluft, die sich zwischen der Wirkung eines Präparates auf die Kultur und auf die infizierte lebende Schleimhaut auftut, durch eine physikalisch-chemische Untersuchung über die Bedingungen, unter denen eine spezifische Wirkung stattfindet oder ausbleibt, zu überbrücken. Insbesondere legte der kolloide Zustand, in dem sich die neueren Silberpräparate befinden, sei es als Suspensoide oder Emulsoide, den Gedanken nahe, dass vielleicht diesem besonderen Zustande auch eine besondere Wirkung entspräche, und dass es wichtig sei, ihn auch in der Harnröhre stabil zu gestalten. Ferner schien es lohnend, die Frage, ob denn nur das Silber oder auch andere Metalle und Metalloide eine gonokokzide Wirkung hätten, durch Prüfung ihrer kolloiden Lösungen zu untersuchen. Ein durch Dispersion erzeugtes Metallsuspensoid enthält den zu prüfenden Körper in geradezu idealer Reinheit und dieser Umstand ist auf unserem Gebiete um so höher zu schätzen, als schon genug unbekannte Faktoren die Resultate verdunkeln.

Der vorliegende Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Einwirkung kolloider Metalle. Die Untersuchung ist nahezu vollständig, es fehlen nur einige Metalle der seltenen Erden, die rein nicht zu beschaffen waren. Die strahlungsaktiven Metalle Radium und Thor, sowie auch



Uran werden, ihrem besonderen Verhalten entsprechend, gesondert behandelt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die unedlen Metalle leicht in Oxyde, Hydroxyde und Karbonate übergehen. Bei den Alkalien und Erdalkalien ist dies Verhalten so ausschlaggebend, dass sie besser in einer Untersuchung der Einwirkung der Wasserstoff- und Hydroxyl-Ionenkonzentration behandelt werden. Auch die nicht untersuchten seltenen Erdalkalien werden hier ihren Platz finden. Bei den anderen Metallgruppen schien es hingegen angebracht, eine vollständige systematische Untersuchung vorzunehmen, denn es handelte sich ja vor allem darum, festzustellen, ob etwa irgend einem bisher noch nicht angewandten Metalle eine besondere gonokokzide Wirkung zukäme; ist das betreffende Metall als reines Kolloid nicht haltbar darzustellen, so bleibt sowieso nichts anderes übrig, als seine einfachen, manchmal auch kolloiden Verbindungen zu verwenden. So leitet diese systematische Arbeit wieder zu anderen Untersuchungen und es wurden kolloide Metallverbindungen gefunden, deren Wirksamkeit auf Gonokokkenkulturen die der besten bisher bekannten Mittel um das Hundertfache übertraf.

Werfen wir vor Mitteilung der Resultate noch einen Blick auf die Bedeutung des kolloiden Zustandes im allgemeinen.

Wir nehmen an, dass sich in einer Lösung der gelöste Stoff im Zustand molekularer bzw. ionaler Verteilung befindet. Bei einer Suspension, etwa einer Aufschlämmung von Ton in Wasser, ist das Wasser erfüllt mit Körnchen von verschiedener Grösse des Tons. Zwischen diesen beiden Extremen befinden sich die kolloiden Lösungen in der Mitte. Die Teilchen können so grob sein, dass sie sich schon dem blossen Auge als Trübung verraten, sie können erst mit dem Mikroskop oder dem Ultramikroskop als Submikronen sichtbar gemacht werden, oder sie sind noch feiner, Amikronen, und nähern sich dem Grade der Verteilung bei echten Lösungen. Diese besondere kolloide Verteilung, die Dispersion, erscheint als die charakterischste Grösse der Kolloide und es ist prinzipiell möglich, jeden beliebigen unlöslichen Stoff in eine kolloide Lösung zu überführen. So kann man z. B. von Kochsalz eine kolloide Lösung in dem für Kochsalz unlöslichen Benzol herstellen [Paal[1])].

Der osmotische Druck und die Diffusionsgeschwindigkeit kolloider Lösungen ist klein. Es lassen sich drei Gruppen von Kolloiden unterscheiden.

Zerstäuben wir ein Metall im elektrischen Lichtbogen unter Wasser [Bredig[2])] oder durch oszillierende Entladungen [The Svedberg[3])], so erhalten wir eine kolloide Suspension des Metalls, ein Suspensionskolloid, oder ein Suspensoid, oder in unserem speziellen Falle, wo wir mit Wasser arbeiten, ein Metallhydrosol. Folgendes sind einige Eigenschaften dieser Art Kolloide: Die optische Inhomogenität zeigt sich als Trübung, Opaleszenz (Tyndall-Phänomen), im Ultramikroskop sind die Teilchen oft aufzulösen. Die Teilchen befinden sich in lebhafter Brown-Zsigmondy'scher Bewegung; die Teilchen sind elektrisch geladen. Die Kolloide sind empfindlich, zum Teil fallen die Teilchen



spontan aus, zum Teil durch Zentrifugieren. Durch Zufügen von Elektrolyten (Aussalzen) werden die Teilchen als feiner Staub ausgefällt, es entsteht eine Koagulation, die nicht ohne weiteres wieder in den kolloiden Zustand übergeht, daher die Bezeichnung irreversible Kolloide und hydrophobe Kolloide. In den Protokollen sind die durch elektrische Zerstäubung hergestellten Kolloide kurz mit E bezeichnet.

Bei den besprochenen Suspensoiden war die disperse Phase fest. Stellt man sich dagegen eine Lösung von z. B. Gelatine her, so erhält man ein Emulsionskolloid, ein Emulsoid, dessen disperse Phase flüssig ist. Diese Kolloide besitzen eine sehr grosse innere Reibung, die elektrische Ladung ist schwach; sie zeigen oft Fluoreszenz, im Ultramikroskop sind sie nicht aufzulösen. Sie bilden beim Schütteln Schäume und fallen nur bei hoher Elektrolytkonzentration aus; sie gelatinieren und lassen sich leicht wieder in kolloiden Zustand überführen, es sind reversible Kolloide, hydrophile Kolloide.

Eine dritte Gruppe vereinigt die Eigenschaften der Suspensoide und Emulsoide. Fügen wir z. B. zu einem Silberhydrosol ein Emulsoid, z. B. Gummi arabicum hinzu, so entsteht ein Kolloid, das vielleicht als Suspensoidemulsion bezeichnet werden kann. Die optische Inhomogenität bleibt bestehen, aber eine Ausfällung durch Elektrolyte findet nur schwer statt. Die kolloide Verteilung des Metalles bleibt erhalten und doch ist der Zustand recht stabil. Gerade diese Gruppe der Suspensoidemulsionen, die reversibel sind, hat offenbar für die Therapie besondere Bedeutung, ihren festen Zustand könnte man als Suspensoid-Gel bezeichnen.

Ob die elektrische Ladung der Kolloide für die pharmakologische Wirkung von Bedeutung ist, erscheint zum mindesten zweifelhaft. In Wasser sind die Metallhydroxyde positiv, die Metalle negativ geladen; in Terpentinöl als Dispersionsmittel ist die Ladung umgekehrt. Es ist auch möglich, Sole umzuladen, nach Lottermoser[4]) kann man positives und negatives AgS erzeugen, auch lässt sich in einem Suspensionskolloid die Ladung durch Elektrolytzusatz umkehren [Burton[5])]. Endlich erhielt Lang[6]) durch Zerstäubung mit hoher Frequenz positives und negatives Silbersol. Näheres und Ausnahmen sind bei Freundlich[7]), Ostwald[8]) und Höber[9]) nachzulesen. Die Emulsionskolloide sind meist negativ geladen und die Suspensoidemulsionen nehmen dann die Ladung des Emulsoids an.

Metallische Kolloide lassen sich auf vielen Wegen darstellen. Es gibt zwei prinzipiell verschiedene Methoden. Einmal geht man vom festen Körper aus, den man weitgehend zerkleinert, z. B. lässt man einen Metalldraht elektrisch zerstäuben. Diese Methode nennt man Dispersionsmethode und da sie elektrolytfreie Sole liefert, haben wir die meisten unserer Sole nach einer zum Teil etwas modifizierten Bredig'schen Methode dargestellt (mit E bezeichnet).

Andrerseits kann man aber auch von einem Stoff in molekularer Verteilung ausgehen, z. B. einem Metallsalz und dieses dann durch geeignete Massnahmen (z. B. Oxydation, Reduktion, Hydrolyse) kondensieren, so dass ein Kolloid entsteht. Die Zahl der Methoden ist eine



sehr grosse, in der Monographie von The Svedberg ist Näheres nachzulesen.

Die Suspensoidemulsionen können entweder so hergestellt werden, dass man durch Dispersion Kolloide in Wasser erzeugt, das ein „Schutzkolloid", z. B. Gummi arabicum bei den Clin'schen Fabrikaten, enthält (bzw. das Schutzkolloid wird bald zugesetzt) oder aber man stellt Kolloide durch chemische Umsetzung mit hochmolekularen, kolloiden Verbindungen dar, als Beispiel dieser Art sei die elegante Paal'sche Protalbin- und Lysalbinsäuremethode angegeben[10]).

Die Suspensoidemulsionen gestatten ein quantitatives Arbeiten. Sie sind meist stabil genug, so dass während des Mischens mit den Kulturen keine Ausfällungen eintreten. Es wurden immer Lösungen hergestellt, die 1 g Metall im Liter enthalten. Mit reinen Suspensoiden jedoch konnte nur qualitativ gearbeitet werden; die Instabilität ist meist so gross, dass beim Mischen mit der Kultur ein teilweise oder gar völlige Ausfällung des Metalls eintritt. Sogar eine chemische, z. B. massanalytische Bestimmung lässt sich oft nicht durchführen, da zwei verschiedene Bestimmungen, die kurz hintereinander ausgeführt werden, sehr verschiedene Werte geben können. Vor allem aber darf nicht ausser acht gelassen werden, dass offenbar der Massstab für die kolloide Qualität der Grad der Dispersion ist; dieser kann, allerdings auch nur teilweise, mit dem Ultramikroskop festgestellt werden. Es können z. B. zehn kolloide Silberlösungen bei quantitativer Analyse genau den gleichen Silbergehalt aufweisen, und doch können die Lösungen als Kolloide gänzlich verschieden sein. Erschien es somit nicht angängig, mit Suspensoiden quantitativ zu arbeiten, so erschienen doch qualitative Versuche wertvoll, insofern als es sich zunächst darum handelte, festzustellen, ob etwa ein Metall das Silber an Wirkung auf Gonokokkenkulturen überträfe; hierzu wurden hydrophobe Kolloide verwandt, die Suspensionen enthielten ungefähr 0,1 g Metall im Liter, dieser Metallgehalt wurde zwar durch Ausfallen herabgemindert, indessen haben gerade die Versuche mit ausgefallenen Kolloiden theoretisch sehr interessante Ergebnisse gezeitigt.

Die Kulturversuche wurden genau einheitlich durchgeführt. Fräulein Hertha Hamburger, wissenschaftliche Hilfsarbeiterin der Klinik, der es zu verdanken ist, dass die 146 ausgeführten Kulturversuche (die Kontrollen ungerechnet) gleichmässig und schnell ausgeführt wurden, beschreibt die Versuchsanordnung folgendermassen:

Aus 24stündigen, gleichmässig bewachsenen Gonokokkenkulturen wird eine homogene Emulsion hergestellt. 1 ccm NaCl-Lösung wird in jedes Kulturröhrchen pipettiert und der Bakterienrasen abgeschwemmt. Die Abschwemmungen der einzelnen Röhrchen werden in ein Kölbchen mit Glasperlen gegossen und zwecks gleichmässiger Verteilung der Keime 10 Minuten lang geschüttelt. Um etwaige Agarbestandteile zu entfernen, wird die Emulsion noch durch Glaswolle steril filtriert.

Mehrere Zählungen der Bakterien nach der Wright'schen Methode ergaben, dass 1 ccm der Gonokokkenemulsion ungefähr 1000 Millionen Keime enthält.

Zu je 1 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit wird 1 ccm der Gonokokkenaufschwemmung hinzugefügt. Das Gemisch wird gut durchgeschüttelt und in den Brutschrank von 37° gestellt. Nach 15 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden



und 3 Stunden erfolgt die Abimpfung auf Aszitesagarröhrchen, und zwar werden stets zwei grosse Oesen der Flüssigkeit auf den Nährboden übertragen.

Die beimpften Röhrchen bleiben im Thermostaten 37° und die Wachstumsresultate werden nach 20—24 Stunden zum ersten Male notiert und nach 48 und 72 Stunden nochmals kontrolliert. Während das Wachstum bis 48 Stunden zunimmt, ist später kaum noch eine Veränderung wahrzunehmen.

Der Nährboden besteht zu 3 Teilen aus $2^1/_2$ pCt. Fleischwasseragar und zu 1 Teil aus Aszitesflüssigkeit. Um eine gleichmässige Zusammensetzung in allen Versuchsröhrchen zu erzielen, werden zu jedem Versuch 300 ccm Agar mit 100 ccm Aszitesflüssigkeit im Kolben gemischt und mittels einer 100 ccm-Pipette auf Reagensgläser zu je 5 ccm abgefüllt. Vor der Benutzung werden die Röhrchen durch Bebrüten auf Sterilität geprüft.

Es wurden ferner auf Veranlassung Geheimrat Neisser's Versuche am Kaninchenauge angestellt, welche den Verhältnissen in der Urethra näher kommen als reine Reagensglasversuche. Die Kaninchenkonjunktiva wird durch sorgfältiges Verreiben mit einer Oese Gonokokkenkultur beschickt. Nach einer Viertelstunde wird die auf ihre Wirksamkeit zu prüfende Lösung ins Auge geträufelt und 10 Minuten der Einwirkung auf die Keime überlassen. Nach Auswaschen des Auges mit NaCl-Lösung werden Ueberimpfungen von der Konjunktiva auf Aszitesagarröhrchen vorgenommen und zwar werden zur Sicherheit der Resultate stets drei Röhrchen angelegt, die dann zum Auskeimen für 24 Stunden in den Brutschrank kommen.

Bezüglich der Ausführung grösserer Versuchsreihen nach dieser Methode wird auf eine später erscheinende Arbeit aus dieser Klinik verwiesen.

Zeichenerklärung:

+++ = ungehemmtes Wachstum.
++ = sehr schwach gehemmtes Wachstum.
+ = gehemmtes Wachstum.
sp. W. = spärliches Wachstum.
s. sp. W. = sehr spärliches Wachstum.
etl. Kol. = etliche Kolonien.
— = kein Wachstum.
0 = keine Messung.

Bei zwei untereinander stehenden Resultaten bezieht sich das erste auf 24stündige, das zweite auf 48—72stündige Beobachtung.

Die grossen eingeklammerten Ziffern (00) deuten die Versuchsprotokolle an, die kleinen Ziffern [00]) beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Kulturversuche.

I. Magnesiumgruppe.

1. Magnesium. 1) E, reagiert alkalisch (E bedeutet, wie angegeben, immer durch elektrische Zerstäubung hergestellte Kolloide).

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
1) E, alkal.	+++	+++	+++	+++	+++

2. Zink. 2) E, 2 Std. alt, zum Teil ausgefallen. 3) 12 Std. alt, ausgefallen. 4) 2 Std. alt, alkalisch, klar. 5) Präparat 3, 5 Tage alt, ausgefallen. 6) Präparat 4, zum Teil ausgefallen.

2) E, 2 Std. alt . . .	+++	+++	+++	++	—
3) E, 12 Std. alt. . .	+++	+++	+++	+++	20 Kol.
4) E, alk., 2 Std. alt	+++	++	sp. W.	—	—
5) E, 5 Tage alt . . .	+++	+++	+++	+++	++
6) E, alk., 5 Tage alt	+++	+++	+++	+++	—



3. Kadmium. 7) E. 8) Präparat von Heyden; in Ampullen mit 0,03 pCt. Kadmium.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
7) E	+++	++	+	—	—
8) von Heyden 1 : 1 .	+++	+++	+++	+++	+++

4. Quecksilber. 9) E, 2 Std. alt, zum Teil ausgefallen. 10) E, 12 Std. alt, ausgefallen. 11) E, alkalisch, 2 Std. alt, fast klar. 12) Präparat 10, 5 Tage alt, gänzlich ausgefallen. 13) Präparat 11, 5 Tage alt. 14) Präparat von Heyden, Hyrgoferment 0,09 pCt. Hg. 15—17) verdünnt. 18) Suspensoid-Gel. 45 pCt. Hg. 19) und 20) verdünnt. 21) Suspensoid-Gel. Hyrgol, von Heyden, 75 pCt. Hg., fällt leicht aus. 22) und 23) verdünnt.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
9) E, 2 Std. alt . . .	sp. W.	sp. W.	—	—	—
10) E, 12 Std. alt . .	2 Kol.	—	—	—	—
11) E, alkal., 2 Std. alt	sp. W.	—	—	—	—
12) E, 5 Tage alt . .	—	—	—	—	—
13) E, alkal., 5 Tg. alt	—	—	—	—	—
14) Hyrgoferment, 0,09 pCt. Hg. 1 : 1	— etl. Kol.	—	—	—	—
15) 1 : 10	sp. W.	— 1 Kol.	—	—	—
16) 1 : 100	+++	++	s. sp. W. sp. W.	—	—
17) 1 : 1000	+++	+++	+++	+++	+++
18) Hg. 45 pCt. 1 : 1	+++	+++	+++	+++	+++
19) 1 : 10	+++	+++	+++	+++	+++
20) 1 : 100	+++	+++	+++	+++	+++
21) Hyrg. 75 pCt. 1 : 1	—	—	—	—	—
22) 1 : 10	—	—	—	—	—
23) 1 : 100	+++	+++	+++	sp. W.	—

II. Erdmetalle.

1. Aluminium. 24) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
24) E	+++	+++	+++	+++	+++

2. Thallium. 25) E, reagiert alkalisch.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
25) E	++	+	— 17 Kol.	—	—

3. Indium. 26) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
26) E	+++	+++	+++	+++	+++

4. Cer. 27) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
27) E	+++	+++	+++	+++	+++

5. Vanadin. 28) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
28) E	0	+++	+++	—	—

6. Tantal. 29) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
29) E	+++	+++	+++	+++	+++

III. Eisengruppe.

1. Eisen. 30) E, ausgefallen. 31) Elektromartiol, Clin, Paris in Ampullen. 0,02 pCt. Fe. unverdünnt. 32) von Heyden, Suspensoid-Gel, 12 pCt. Fe.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
30) E, ausgef.	+++	+++	+++	+++	+++
31) Elektromartiol 0,02 pCt. Fe. 1 : 1	+++	+++	+++	+++	+++
32) von Heyden 12 pCt. Fe. 1 : 1	+++	+++	+++	+++	+++

2. Nickel. 33) E, zum Teil ausgefallen.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
33) E	+++	+++	+++	+++	+++

3. Kobalt. 34) E, reagiert alkalisch.

34) E, alkalisch . . .	+++	+++	+ ++	—	—

4. Mangan. 35) E.

35) E	+++	+++	+++	+++	+++

5. Chrom. 36) E.

36) E	+++	+++	+++	+++	+++

6. Molybdän. 34) E.

37) E	+++	++	— 5 Kol.	—	—

7. Wolfram. 38) E, völlig ausgefallen.

38) E	+++	+++	+++	s. sp. W. +	—

IV. Zinngruppe.

1. Zinn. 39) E. 40) E, alkalisch.

39) E	0	+++	+++	+++	7 Kol.
40) E, alkalisch . . .	0	+++	+++	+++	+++

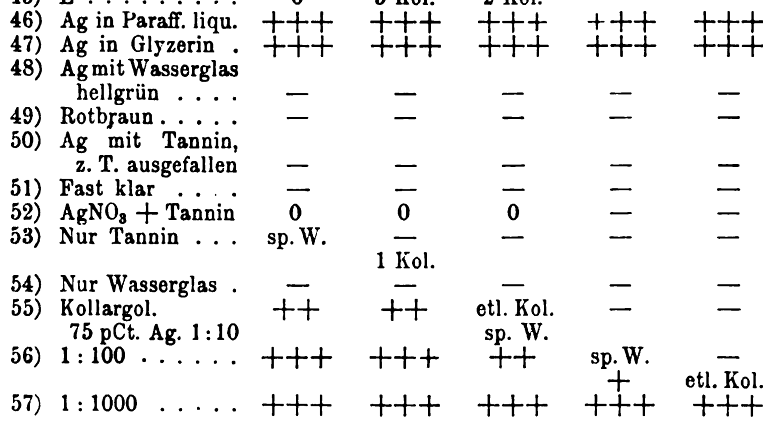
2. Blei. 41) E. 42) E, alkalisch.

41) E	+++	+++	+++	+++	++
42) E, alkalisch . . .	+++	+++	+++	+++	++

3. Wismut. 43) E. 44) von Heyden. Suspensoid-Gel. 53 pCt. Bi.

43) E	+++	+++	+++	+++	+++
44) von Heyden 53 pCt. Bi. . . .	+++	+++	+++	+++	+++

4. Silber. 45) E. 46) E in Paraffinum liquidum. 47) E in Glyzerin. 48) Durch Kondensation von $AgNO_3$ in Wasserglas und Formaldehyd nach der Methode von Küspert[3]) hellgrüne Suspensoidemulsion. 49) Rotbraun. 50) Durch Kondensation mit Tannin nach Henrich[3]) und Garbowsky[3]) zum Teil ausgefallen. 51) Fast klar. 52) $AgNO_3$ + Tannin und Gonokokkenkultur. 53) Tannin allein, in gleicher Konzentration wie bei 50—52. 54) Wasserglas allein, in gleicher Konzentration wie bei 48 und 49. 55) von Heyden, Kollargol Suspensoid-Gel. mit 75 pCt. Ag 1 : 10. 56) 1 : 100. 57) 1 : 1000.



45) E	0	5 Kol.	2 Kol.	—	—
46) Ag in Paraff. liqu.	+++	+++	+++	+++	+++
47) Ag in Glyzerin .	+++	+++	+++	+++	+++
48) Ag mit Wasserglas hellgrün	—	—	—	—	—
49) Rotbraun	—	—	—	—	—
50) Ag mit Tannin, z. T. ausgefallen	—	—	—	—	—
51) Fast klar	—	—	—	—	—
52) $AgNO_3$ + Tannin	0	0	0	—	—
53) Nur Tannin . . .	sp. W.	— 1 Kol.	—	—	—
54) Nur Wasserglas .	—	—	—	—	—
55) Kollargol. 75 pCt. Ag. 1:10	++	++	etl. Kol. sp. W.	—	—
56) 1 : 100	+++	+++	++	sp. W. +	— etl. Kol.
57) 1 : 1000	+++	+++	+++	+++	+++



5. Kupfer. 58) E, 2 Std. alt. 59) 12 Std. alt, ausgefallen. 60) 5 Tage alt, ausgefallen. 61) von Heyden in Ampullen. 0,08 pCt. Cu-Gehalt. 62) von Heyden, Suspensoid-Gel. 19 pCt. Cu-Gehalt. 1 : 1. 63) 1 : 10. 64) 1 : 100.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
58) E, 2 Std. alt . . .	+++	+++	+++	+++	sp. W.
59) E, 12 St. alt, ausgef.	+++	+++	+++	—	—
60) E, 5 Tg. alt, ausgef.	+++	+++	+++	+++	—
61) v. Heyden, in Amp. 0,08 pCt. Cu 1 : 1	+++	+++	+++	— etl. Kol.	—
62) von Heyden 19 pCt. Cu 1 : 1	+	—	—	—	—
63) 1 : 10	+++	++	6 Kol.	—	—
64) 1 : 100	+++	+++	+++	+++	+++

V. Edelmetalle.

1. Gold. 65) E, neutral. 66) Elektraurol, Clin, Paris; in Ampullen 0,02 pCt. Au. 1 : 1. 67) von Heyden, in Ampullen 0,03 pCt. Au. 1 : 1. 68) von Heyden, Suspensoid-Gel. 70 pCt. Au. 1 : 1. 69) Suspensoid-Gel. von C. Paal hergestellt 37,1 pCt. Au und 62,9 pCt. lysalbinsaures Na als Schutzkolloid, löst sich zuerst violett. 1 : 1. 70) Geht nach einiger Zeit in die beständige rubinrote Modifikation über, enthält auch etwas blaues kolloides Au. 1 Tag alt. 1 : 1.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
65) E, neutral	+++	+++	+++	+++	+++
66) Elektraurol 0,02 pCt. Au. . .	+++	+++	+++	+++	+++
67) v. Heyden, Amp. 0,03 pCt. Au.	etl. Kol. sp. W.	— etl. Kol.	—	—	—
68) v. Heyden, Au. 70 pCt. 1 : 1 . .	+++	+++	+++	++	24 Kol.
69) Prof. C. Paal, Au. 37,1 pCt., frisch gelöst	+++	+++	+++	— etl. Kol.	—
70) 1 Tag alt	+++	+++	+++	etl. Kol. sp. W.	—

2. Platin. 71) E. 72) E, alkalisch. 73) von Heyden, Platinferment. 0,04 pCt. Pt.-Gehalt.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
71) E	+++	+++	+++	+++	+++
72) E, alkalisch . . .	+++	+++	+++	+++	+++
73) v. Heyden, Platinferm. 0,04 pCt. Pt.	+++	+++	+++	+++	+++

3. Iridium. 74) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
74) E	+++	+++	+++	+++	+++

4. Rhodium. 75) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
75) E	+++	+++	+++	+++	+++

5. Palladium. 76) Kalle & Co. Suspensoid-Gel. nach Paal mit 47,5 pCt. Pd.-Gehalt.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
76) E, Kalle & Co. . .	+++	+++	+++	+++	+++

6. Osmium. 77) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
77) E	+++	+++	+++	+++	+++

7. Ruthenium. 78) E.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
78) E	+++	+++	+++	+++	+++

Verhalten von Gold, Kupfer und Silber mit Platin und Palladium gemischt. 79) Zu dem Gold 1:1 von Versuch 71 wurde zu 1 ccm 0,1 ccm Platinferment, Versuch 73, gesetzt. 80) Mit 0,1 ccm Palladium, Versuch 76. 81) Kupfer,

Versuch 62 + 0,1 ccm Pt. 82) Cu 1:10 + 0,1 ccm Pt. 83) 1:1 mit Pd. 84) 1:10 mit Pd. 85) Silber, Kollargol, Versuch 56. 1:100 + 0,1 ccm Pt. 86) 1:100 + 0,1 ccm Pt. 87) 1:100 + 0,1 ccm Pd. 88) 1:100 + 0,1 ccm Pd.

	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
79) Au 1:1 + 0,1 ccm Platinferment . .	+++	+++	+++	0	++
80) Au 1:1 + 0,1 ccm Pd	+++	+++	+++	0	+
81) Cu 1:1 + 0,1 ccm Pl	+++	+	—	0	—
82) Cu 1:10 + 0,1 ccm Pl . , .	+++	+++	+++	0	—
83) Cu 1:1 + 0,1 ccm Pd . . .	+++	++	—	0	—
84) Cu 1:10 + 0,1 ccm Pd . . .	+++	+++	+++	0	— etl. Kol.
85) Ag 1:100 + 0,1 ccm Pl . . .	+++	+++	+++	0	sp. W. +
86) Ag 1:1000 + 0,1 ccm Pl . . .	+++	+++	+++	0	+++
87) Ag 1:100 + 0,1 ccm Pd . . .	+++	+++	+++	0	+
88) Ag 1:1000 + 0,1 ccm Pd . . .	+++	+++	+++	0	+++

Augenversuche.

1. Quecksilber, E, von Versuch 10. 1) Gl. ++. 2) ++. 3) ++. GC. Reinkultur.

2. Quecksilber, E, von Versuch 13. 1) Gl. +. 2) ++. 3) ++. Reinkultur.

3. Eisen, von Versuch 31. 1) Gl. sp. W. 2) sp. W. 3) sp. W. Reinkultur.

4. Silber, Kollargol 1 pCt. 1) 25 GC.-Kol. 2) 21 Kol. 3) 8 Kol.

5. Silber, Kollargol 1:500. Zahlreiche GC.-Kolonien.

Resultate und Folgerungen.

An den Ergebnissen der Kulturversuche war zunächst überraschend, dass die Suspensoidkolloide häufig an Wirksamkeit von dem in feinsten Körnchen ausgefällten Metall übertroffen wurden. Diese Erscheinung wurde bei Zink (5, 6), Quecksilber (10, 12, 13), Wolfram, Kupfer (59, 60) u. a. beobachtet.

Vor Beginn der Versuche war zunächst erwogen worden, ob vielleicht bei kolloiden Metallen, dem kolloiden Zustande als solchem eine besondere Bedeutung zukäme. Hierfür liesse sich manches anführen, die Molekularbewegung wird bei den Suspensoiden durch die Brown'sche Bewegung ersetzt. Es wäre denkbar, dass gerade die vereinigten Molekülaggregate durch die Brown'sche Bewegung mit den Gonokokken zusammenträfen und sie dann unschädlich machten, sei es durch Verklebung oder darauf folgende chemische Veränderung.

Unsere erste Sorge war daher darauf gerichtet, Suspensoide von grosser Beständigkeit zu erhalten. Durch die in Kulturen und vor allem auch in der Urethra vorhandenen Elektrolyte werden ungeschützte hydrophobe Kolloide leicht ausgefällt. Suspensoidemulsionen besitzen zwar





grosse Beständigkeit, bieten aber nicht die reinen experimentellen Verhältnisse, welche die Suspensoide auszeichnen. Es wurden daher Suspensoide von Silber in Flüssigkeiten hergestellt (Paraffinum liquidum und Glyzerin), die dem Eindringen von Elektrolyten erheblichen Widerstand entgegensetzen, diese Präparate waren sowohl im Kulturversuch (46, 47), wie auch im Kaninchenauge gänzlich wirkungslos.

Wir wollen keine Erklärungen dafür abgeben, warum bei diesen Kolloiden mit dem vorzüglich wirkenden Silber die Gonokokken unbehindert wuchsen, sondern darauf verweisen, dass das ausgefällte „Kolloid" oft besser wirkt, als die Suspension und noch einen weiteren Umstand in Erwägung ziehen.

Bisweilen übertraf die Wirkung der elektrisch hergestellten Kolloide die der Suspensoide mit Schutzkolloid (Suspensoidemulsionen), unter diesen machte sich aber ein erheblicher Unterschied geltend. Gleiche Metalle mit verschiedenem Schutzkolloid zeigten verschiedene Wirkungen (während sich bei später zu besprechenden Versuchen mit Suspensoidemulsionen einer kolloiden Silberverbindung, die ein Schutzkolloid in verschiedenem Mengenverhältnis enthielten, gleiche Wirkung auf gleichen Silbergehalt bezogen zeigte). Am auffälligsten trat diese Erscheinung bei Quecksilber hervor, das im allgemeinen nur mit Silber in seiner gonokokziden Wirkung verglichen werden kann. Die durch elektrische Zerstäubung hergestellten Sole (9—13), das Hyrgoferment (14—17) und das Hyrgol (21—23) zeigten starke Wachstumshinderung, dagegen war das Präparat mit 45 pCt. Hg-Gehalt (18—20) gänzlich wirkungslos! Hierbei ist noch zu bemerken, dass dies unwirksame Kolloid hervorragend stabil war, während das stark wirkende Hg mit 75 pCt. Hg-Gehalt (21—23) sehr leicht ausfiel.

Durch diese Erfahrungen — Wirksamkeit ausgefällter Kolloide und Wirkungslosigkeit stabiler Kolloide — werden wir zu dem Schlusse gedrängt, dass der kolloide Zustand als solcher für die therapeutische Wirkung nicht von grundsätzlicher Bedeutung ist. Wir knüpfen damit an Versuche an, die von Thiele und Wolf (11) mit einigen Metallen in Plattenform vorgenommen wurden. Es zeigte sich, dass unter Silber-, Quecksilber- und Kupferplatten kein Bakterienwachstum eintrat, auch nach Entfernung der Platten wuchs nichts mehr, wirkungslos waren Magnesium, Aluminium, Eisen, Zink, Blei, Zinn, Palladium, Platin und Gold. Dieses Verhalten wurde so erklärt, dass etwas Metall mit dem flüssigen Nährboden in Verbindung trat und so eine Salz-Metallwirkung erzielt wurde. Diese Befunde konnten für Gonokokken in der hiesigen Klinik bestätigt werden.

Wir sind der Ansicht, dass auch bei Kolloiden die Wirkung auf Gonokokken schliesslich durch eine chemische Bindung erfolgt, nur eine solche ist bei ausgefällten Kolloiden möglich, und doch muss auch dem kolloiden Zustand für die praktische Therapie Bedeutung zuerkannt werden. Er ist es vor allem, der den Transport unlöslicher Elemente und Verbindungen gestattet. Gerade die Urethra bietet hier besondere Verhältnisse, in ihre kleinen Räume wird nur ein Kolloid eindringen können, das genügend stabil ist, um



nicht von den vorhandenen Elektrolyten ausgefällt zu werden. Die Schutzkolloide sind hier von hoher Bedeutung, sie dürfen dem kolloiden Metall nicht seine Wirkung rauben, müssen es aber vor dem vorzeitigen Ausfallen schützen. Manche Anzeichen sprechen dafür, dass die Metallwirkung durch geeignete Schutzkolloide erhöht werden kann. Es wird die Aufgabe künftiger Forschung sein müssen, das sei hier vorweggenommen, die wenigen wirksamen Metallhydrosole mit Schutzkolloiden zu versehen, die ihre Wirkung verbessern, sie möglichst geeignet machen, mit den Gonokokken Verbindungen einzugehen, sie ihnen gleichsam vorverdaut darbieten.

Noch einige Gesichtspunkte für die praktische Therapie ergeben sich hier. Einmal ist es in jedem Falle vorteilhaft, den Elektrolytgehalt der Urethra herabzumindern, dies kann durch mehrmaliges Spritzen mit destilliertem Wasser, auch durch eine Spülung erfolgen. Hierdurch wird der aus Urinresten stammende Elektrolytgehalt der Harnröhre entzogen, allerdings kann der Gehalt nicht auf Null gebracht werden, da aus dem Gewebe ständig neue Elektrolyte hinüberdiffundieren. Jedenfalls lässt sich aber so eine wesentliche Verminderung der Elektrolyten erzielen. Ferner müssen die wirksamen Kolloide auch in die kleinsten Räume der Urethra gebracht werden, da ihre eigene Diffusionsgeschwindigkeit sehr gering ist, muss hier durch eine äussere Massage der Harnröhre nachgeholfen werden. Trotzdem werden die in kleine Räume eingedrungenen Kolloide bald erschöpft sein. Es erscheint daher vorteilhaft, protrahierte Spritzungen zu vermeiden, und lieber häufige kurze Injektionen nach vorherigem Herabmindern des Elektrolytgehalts, speziell auch nach jedem Urinieren, vorzunehmen.

Wenden wir uns nun dem Verhalten der einzelnen Metalle zu. Die Suspensoidemulsionen enthalten, wenn nichts anderes bemerkt wird, 1 g Metall im Liter, die elektrisch dargestellten Suspensoide (E) ungefähr 0,1 g im Liter. Ein zahlenmässiger Vergleich der beiden Kolloide ist jedoch unstatthaft, da die reinen Suspensoide sehr empfindlich sind und daher oft ausgefallene Metallpartikelchen mit in Wirkung treten. Im Rahmen unserer Versuche ist mit diesem Umstand gerechnet. Es brauchte auch der Versuch nicht dadurch kompliziert zu werden, dass die Gonokokken sorgfältig von Spuren der Versuchsflüssigkeit befreit werden, wie dies von Geppert[12]) auf chemischem und von Schäffer[13]) auf physikalischem Wege sehr vollkommen erreicht ist. Es handelte sich eben bei den reinen Suspensoiden nur darum, festzustellen, ob eine Wirkung eintrat oder nicht.

Ebenso war es unnötig, etwa wie dies Krönig und Paul[14]) mit Recht für echte Lösungen zur Bedingung machten, bei unseren kolloiden Lösungen mit äquimolekularen Konzentrationen zu arbeiten. Moleküle sind überhaupt zunächst nicht vorhanden, und wenn auch die Wirkung der Kolloide durch eine sekundäre Ionenwirkung erklärt wurde, so lässt sich doch über die quantitativen Verhältnisse hierbei zunächst nichts aussagen. Es ist daher auch unstatthaft, etwa durch Be-



rechnung unsere Resultate mit der Wirkung löslicher Desinfizientien in Vergleichung zu setzen.

In der **Magnesiumgruppe** wirkt Magnesium (1) nicht auf Gonokokken. Zink hat eine, allerdings nicht sehr starke Wirkung. Das neutrale Elektrohydrosol (2, 3) sterilisiert nach 3 Stunden, ein 5 Tage altes Sol ruft allerdings nur eine Verschlechterung des Wachstums hervor. Die Sole, denen zur Haltbarmachung Alkali in Spuren zugefügt wurde (4, 6) wirken etwas besser. Kadmium wirkt als Elektrohydrosol (7) nach 2 Stunden sterilisierend, die Suspensoidemulsion (8) zeigt keine Wirkung.

Quecksilber ist von hervorragender Wirkung. Die Elektrosole sterilisieren zum Teil bereits nach 15 Minuten (9—13). Im Einklang damit steht die Wirkung des Elektrosols mit Schutzkolloid (14—17), das selbst noch mit 0,0009 g Hg im Liter in 2 Stunden sterilisiert. Das Präparat mit 45 pCt. Hg (18—20) wirkt, wie erwähnt, überhaupt nicht, dasjenige mit 75 pCt. (21—23) sterilisiert in 15 Minuten mit 0,1 g im Liter und in 3 Stunden mit 0,01 g im Liter. Das Suspensoid-Gel ist also nur ungefähr ein Zehntel so wirksam wie das geschützte Suspensoid.

In der Magnesiumgruppe wirken also Magnesium gar nicht, Kadmium sehr schwach, Zink ein wenig besser und Quecksilber hervorragend.

In der Gruppe der **Erdmetalle** wirkt Aluminium (24) gar nicht. Thallium (25) sterilisiert nach 2—3 Stunden. Indium (26) und Cer (27) wirken gar nicht. Vanadin (28) sterilisiert in 2 Stunden und Tantal (29) ist unwirksam.

Es sind also von den Erdmetallen unwirksam Aluminium, Indium, Cer und Tantal, schwach wirkend sind Thallium und Vanadin.

In der **Eisengruppe** wirkt Eisen weder als Elektrosol (30), noch als geschütztes Suspensoid (31), noch als Suspensoidemulsion (32), ebenso ist Nickel (33) unwirksam. Kobalt sterilisiert in 2 Stunden. Mangan (35) und Chrom (36) sind ohne Wirkung. Molybdän (37) sterilisiert nach 1 Stunde und Wolfram (38) nach 3 Stunden.

In der Eisengruppe sind somit unwirksam: Eisen, Nickel, Mangan und Chrom. Schwach wirken Kobalt, Molybdän und Wolfram.

Die Metalle der **Zinngruppe** zeigen Zinn (39, 40) als unwirksam, ebenso Blei (41, 42) und Wismut (43, 44). In Silber haben wir ein ganz hervorragend wirkendes Metall. Das Elektrohydrosol (45) sterilisiert in 1—2 Stunden. Elektrosole in Paraffinum liquidum (46) und Glyzerin (47) sind unwirksam. Sole, die auf chemischem Wege mit Formaldehyd in Wasserglas durch Reduktion von Silbernitrat hergestellt wurden (48, 49) nach der Methode von Küspert[25]), waren ganz enorm wirksam. Ebenso Sole, die nach Henrich[26]) und Garbowsky durch Reduktion von Silbernitrat mit Tannin erhalten wurden (50, 51, 52). Es zeigte sich jedoch, dass die Sole aneutral waren und dass auch Tannin und Wasserglas (53, 54) eine erhebliche Wirkung haben. Diese Sole sind daher mit reinen Solen nicht zu vergleichen und müssen später be-



sprochen werden. Das Suspensoid-Gel par excellence das Kollargol (55, 57) sterilisiert bei einem Gehalt von 0,1 g Ag im Liter in 2 Stunden.

Kupfer sterilisiert als Elektrosol in 2—3 Stunden (58—60). Das Suspensoid-Gel sterilisiert bei 1 g im Liter in 30 Minuten, bei 0,1 g im Liter in 1—2 Stunden.

In der Zinngruppe ist Zinn, Blei und Wismut unwirksam.

Silber wirkt ganz hervorragend und Kupfer je nach dem Präparat mässig bis gut.

In der Gruppe der **Edelmetalle** ist Gold von guter Wirksamkeit. Das reine Suspensoid (65) wirkt nicht, ebenso das Clin'sche geschützte Suspensoid (66), dagegen sterilisiert dasjenige von Heyden mit 0,03 pCt. Au (67) bereits in 15 Minuten bis 1 Stunde. Das Suspensoid-Gel (68) mit 70 pCt. Au lässt nach 3 Stunden noch 24 Kolonien wachsen. Ein anderes Suspensoid-Gel von Prof. C. Paal, das frisch violett in Lösung geht (69), sterilisiert nach 2—3 Stunden, dasselbe Präparat 1 Tag alt, die beständige rubinrote Modifikation des kolloiden Goldes und etwas blaues kolloides Gold enthaltend, sterilisiert nach 3 Stunden.

Platin ist sowohl als elektrisches neutrales (71), wie mit Zusatz von Spuren Alkali (72), wie auch als geschütztes Suspensoid (73) unwirksam.

Ohne Wirkung sind ferner die durch elektrische Zerstäubung hergestellten Suspensoide (E) von Iridium (74), Rhodium (75), Palladium (76), dieses als Suspensoid-Gel von Kalle & Co. nach Prof. C. Paal, Osmium (77) und Ruthenium (78).

Von Edelmetallen ist somit nur Gold von mässiger bis guter Wirksamkeit.

Unwirksam sind Platin, Iridium, Rhodium, Palladium, Osmium und Ruthenium.

Nach Abschluss der Versuche mit den reinen Metallen wurde noch, veranlasst durch die hervorragende Wirkung einiger kolloider Metalloxyde, geprüft, ob sich die Wirksamkeit der gutwirkenden Metalle Gold, Silber und Kupfer etwa durch Zusatz von kolloidem Platin und Palladium erhöhen liesse. Hierzu wurde zu 1 ccm der betreffenden Gold-, Silber- oder Kupferlösung 0,1 ccm Platinferment (geschütztes Suspensoid) oder 0,1 ccm Palladium (Suspensoid-Gel) hinzugefügt (79—88). Die Wirkung war nicht verbessert, eher ein wenig schlechter, was wohl durch die etwas grössere Verdünnung der Gold-, Kupfer- und Silberkolloide erklärt werden kann.

Betrachten wir alle Metalle, so sind wirksam: Kadmium, Zink, Quecksilber, Thallium, Vanadin, Kobalt, Molybdän, Wolfram, Silber, Kupfer und Gold.

Unwirksam sind: Magnesium, Aluminium, Indium, Cer, Tantal, Eisen, Nickel, Mangan, Chrom, Zinn, Blei, Wismut, Platin, Iridium, Rhodium, Palladium, Osmium und Ruthenium.

Gold, Kupfer und Silber erfahren durch Zusatz von Platin und Palladium keine Erhöhung der Wirksamkeit.

Es sei nochmals daran erinnert, dass es sich bei den unedlen Metallen teilweise um keine reinen Kolloide handelt. Die Wirkung oder Nichtwirkung der untersuchten Metalle aus ihren physikalisch-chemischen



Konstanten abzuleiten, ist nicht gelungen. Fasst man nur einige wenige Metalle ins Auge, so ergeben sich zuweilen (z. B. in der Spannungsreihe) klare Verhältnisse; die Gültigkeit solcher Beziehungen steht aber zur Zahl der untersuchten Metalle im umgekehrten Verhältnis.

Die starke Wirkung von Silber und Quecksilber steht im Einklang mit der äusserst starken Wirkung ihrer Salze, die von Steinschneider und Schäffer[15]) [13]) und Siebert[16]) und Stern untersucht wurden. Siebert untersuchte auch kolloides Silber (Kollargol), bei dem er eine sehr gute Nährbodenverschlechterung feststellte, es aber, auf gleichen Silbergehalt bezogen, viel unwirksamer fand, als die Silbersalze. Wir haben gezeigt, dass ein auf gleichen Prozentgehalt bei echten und kolloiden Lösungen bezogener Vergleich der Wirksamkeit keine verwertbaren Resultate geben kann.

Gros [17]) [18]) unterschied bei der Wirkung der Silberpräparate in kochsalzhaltigen Medien ein erstes Stadium, bei dem Silberionen mit einem Bestandteil der Bakterien reagieren und ein zweites Stadium, wo aus gebildetem kolloiden Chlorsilber Ionen in Wirkung treten. Hierzu kommt noch eine Steigerung der Wirkung durch Komplexbildung und Hydroxylionen. Kolloides AgCl entfaltet, wie wir feststellen konnten, eine sehr gute Wirkung. Ob aber der Prozess ganz in der von Gros angegebenen Weise verläuft, müssen spätere Versuche lehren.

Zur Vervollständigung seien noch einige Arbeiten anderer Forscher, die sich mit der Einwirkung einiger kolloider Metalle auf verschiedene Mikroorganismen befassen, referiert. Torraca[19]), [20]) untersuchte in langen Versuchen die Einwirkung von Nickel, Kobalt, Silber, Vanadin, Blei, Quecksilber, Palladium und Gold auf Milzbrandbazillen, er sah nur bei Silber, Kobalt und Quecksilber einen Erfolg. Foa und Aggazzotti[21]) fanden eine katalytische Wirkung bei Sepsis. Cernovodeanu und Victor[22]) fanden eine starke Wachstumshemmung durch kolloidales Silber auf Milzbrand- und Typhusbazillen und Staphylokokken; sie machten besonders auf die therapeutische Bedeutung des Dispersionsgrades aufmerksam.

Werfen wir einen Rückblick auf die Versuche, so sehen wir, dass nur eine kleine Zahl von kolloiden Metallen eine gonokokzide Wirkung hat und unter diesen haben bis jetzt nur Silber und Quecksilber praktische Bedeutung erlangt. Der kolloide Zustand der Metalle ist für die Wirkung nicht von Bedeutung, dagegen ist er wichtig für den Transport unlöslicher Elemente und Verbindungen. Wir werden hier unwillkürlich an die klassische Arbeit von Paul Ehrlich[23]) „Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Organismus" erinnert, wenn Ehrlich auch zu der Zeit (1885) nicht die heute gebräuchliche Terminologie angewandt hat, so hob er doch ausdrücklich die grosse Bedeutung „fein verteilter, unlöslicher Verbindungen" hervor, das sind Kolloide! Wenn auch die damaligen Ehrlich'schen Versuche in dem Licht, was durch die enormen Fortschritte der Chemie, zu dem er so viel beitrug, verbreitet wird, eine etwas andere Deutung erfahren können [worauf hinzuweisen hier gestattet sei[24]), [27])], so erblicken wir jetzt auch auf diesem Gebiet Paul Ehrlich als den bahnbrechenden Geist.



Für die praktische Verwendung eines Kolloids ist der Grad der Stabilität von Bedeutung. Die ungeschützten Kolloide sind durch Elektrolyte sehr leicht unwirksam zu machen. Die geschützten Suspensoide und die Suspensoid-Gele sind ihnen weit überlegen. Wir betrachten es als ein wesentliches Resultat dieser Untersuchung, dass gezeigt wurde, wie die Natur des Schutzkolloids den Grad der reinen Metallwirkung beeinflusst. Es kann das Metall ganz unwirksam machen, es maskieren. Andrerseits lässt sich aber durch geeignete Präparate offenbar auch der therapeutische Wert erhöhen. Hier ist, wie uns scheint, ein aussichtsreicher Weg gegeben, therapeutische Fortschritte zu machen. Wir müssen berücksichtigen, dass der Wert eines Mittels aus der aus dem Prozentgehalt berechneten Wirkung auf die Kultur nicht ersehen werden kann. In der praktischen Behandlung sind es ganz andere Faktoren, vor allem Reizlosigkeit, Tiefenwirkung und Nährbodenverschlechterung, die von Bedeutung sind.

Wie die sterilisierende Wirkung auf Gonokokken überhaupt vor sich geht, wissen wir nicht. Schäffer[18]) zeigte experimentell, dass ein Verbrauch an desinfizierender Substanz in den Grenzen seiner Versuche nicht nachgewiesen werden konnte. Wenn wir nun auch eine Ionenwirkung annehmen, so wäre es trotzdem möglich, auch eine andere Erklärung zu versuchen. Bringt man einen aëroben Organismus in eine Stickstoffatmosphäre, so geht er zugrunde, ein Verbrauch an Stickstoff findet hierbei nicht statt. So wäre es auch möglich zu vermuten, dass unter Umständen ein Desinfiziens gar nicht direkt wirkt, sondern nur durch Verhinderung des Eintretens lebenswichtiger Reaktionen, gleichsam negativ katalytisch eine Sterilisation herbeiführt.

Wir können mit van't Hoff sagen: „Ausgehend von den einfachen, sich den physikalischen Grundsätzen anschliessenden chemischen Erscheinungen, sind wir also hier am Schluss angelangt bei den geheimnisvollen Verhältnissen, wo nur der wundervolle Instinkt des Chemikers den Weg zu finden weiss.“

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, den Herren Geheimräten Prof. Albert Neisser und Prof. Willy Kückenthal, Direktor des Königl. Zoologischen Instituts, wo im Anschluss an frühere Arbeiten die meisten angewandten Kolloide hergestellt wurden, meinen tiefgefühlten Dank für die Förderung dieser Arbeit auszusprechen.

Herrn Geheimrat Prof. C. Paal, Direktor des Laboratoriums für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig und den chemischen Fabriken von Heyden A.-G. und Kalle & Co. A.-G. bin ich für Ueberlassung von kolloiden Metallen zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1) Paal, C., Ueber kolloides Chlornatrium. Ber. Deutsche Chem. Ges. 1906. Bd. 39. S. 1436. — 2) Bredig, G., Anorganische Fermente. Leipzig 1901. — 3) Svedberg, The, Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe. Dresden 1909. — 4) Lottermoser und Rothe, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1908. Bd. 62.



S. 359. — 5) Burton, Philos. Mag. (6). 1906. Bd. 12. S. 472. zitiert nach Höber. — 6) Lang, S. H., Einige Eigenschaften von auf elektrischem Wege hergestelltem Silberkolloid. Kolloid-Zeitschr. 1914. Bd. 14. S. 136. — 7) Freundlich, H., Kapillarchemie. Leipzig 1909. — 8) Ostwald, Wolfgang, Grundriss der Kolloidchemie. Dresden 1909. — 9) Höber, R., Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1911. — 10) Paal, C., Ueber kolloidales Gold. Ber. Deutsche chem. Ges. 1902. Bd. 35. S. 2236. — 11) Thiele, H. und Wolf, K., Ueber die bakterienschädigenden Einwirkungen der Metalle. Archiv f. Hygiene. 1899. Bd. 34. — 12) Geppert, J., Ueber desinfizierende Mittel und Methoden. Berliner klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 11. — 13) Schäffer, Jean, Ueber den Desinfektionswert des Aethylendiaminsilberphosphats und Aethylendiaminkresols, nebst Bemerkungen über die Anwendung der Zentrifuge bei Desinfektionsversuchen. Zeitschr. f. Hyg. 1894. Bd. 16. S. 189. — 14) Krönig, B. und Paul, Th., Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Desinfektion. Ebendas. 1897. Bd. 25. S. 1. — 15) Steinschneider, F. und Schäffer, Jean, Ueber die Widerstandsfähigkeit der Gonokokken gegen Desinfizientien und andere schädigende Stoffe. Verh. d. Deutschen Dermatol. Ges. IV. Kongress zu Breslau. 1894. S. 656. — 16) Siebert, C., Pharmakologische und bakteriologische Untersuchungen über die bei der Gonorrhoëbehandlung zur Verwendung gelangenden Silberpräparate. Zeitschr. f. Hyg. 1910. Bd. 65. S. 305. — 17) Gros, O., Ueber den Vorgang der bakteriziden Wirkung der Silberpräparate in kochsalzhaltigen Medien. Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 2695. — 18) Derselbe, II. Mitteil. Ebendas. 1912. S. 405. — 19) Torraca, L., Keimtötende Wirkung einiger metallischer Kolloide auf den Milzbrandbazillus. Pathologica. 1912. Bd. 3. S. 701. — 20) Derselbe, Weitere Untersuchungen usw. Ebendas. 1914. Bd. 5. S. 701. — 21) Foa, C. und Aggazzotti, A., Ueber die physiologische Wirkung kolloider Metalle. Zeitschr. f. Biochemie. 1909. Bd. 19. S. 1. — 22) Cernovodeanu, P. et Victor, H., Action de l'argent colloïdal sur quelques microbes pathogènes. Zitiert nach Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. 1908. Bd. 41. S. 602. — 23) Ehrlich, Paul, Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. — 24) Oelze, F. W., Ueber die Wirkung von injiziertem kolloidalen und Leuko-Indigo. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1914. — 25) Küspert, F., Kolloidales Silber. Ber. Deutsche chem. Ges. 1902. Bd. 35. S. 4066. — 26) Henrich, F., Ueber eine Methode zur Darstellung kolloidaler Metalllösungen. Ebendas. 1903. Bd. 36. S. 609. — 27) Schulemann, W., Ueber Metachromasie bei Vitalfarbstoffen. Diese Zeitschr. Bd. 17. H. 3. 1915.



XXVI.

Aus dem Reservelazarett Kunstgewerbemuseum zu Berlin.

Ueber eine neue Untersuchungsmethode bei Herzkrankheiten[1]).

Von

Prof. **Ernst Weber** (Universität Berlin).

(Mit 1 Abbildung und 26 Kurven im Text.)

Inhaltsangabe:

I. Die physiologischen und pathologischen Grundlagen der Methode.

Ich gehe zunächst näher auf die Untersuchungsmethode mit ihrer Technik ein, die ich zur Funktionsprüfung des Herzens verwende, werde aber auch im zweiten Abschnitt auf gewisse Punkte der Technik und Methodik zu sprechen kommen.

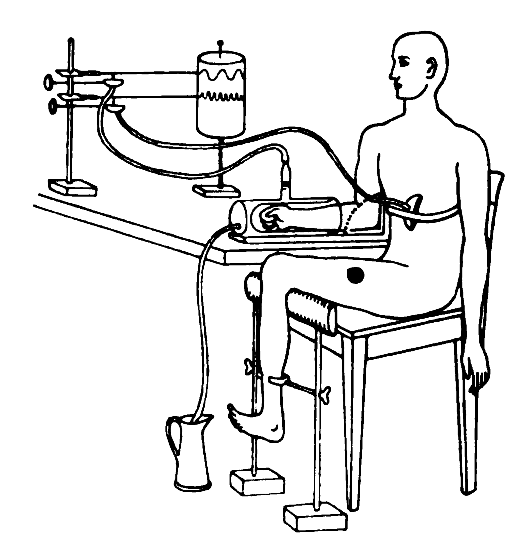
Eine ausführliche Darstellung der Methode (aber nicht ihrer Anwendung zur Funktionsprüfung des Herzens) und der einzelnen Apparate befindet sich in meinem Buche „Der Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung" (Berlin 1910). Ich füge umseitig eine schematische Zeichnung der Versuchsanordnung bei sitzenden Patienten bei.

Bereits vor 10 Jahren stellte ich Untersuchungen an über die Veränderungen, die die Blutverteilung im Körper bei Ausführung von Muskelarbeit erfährt. Es war vorher nur bekannt, dass dabei eine Blutdrucksteigerung eintritt, aus der man aber nichts über das gleichzeitige Verhalten der Blutverteilung in den einzelnen Organen entnehmen kann. Versuche darüber mit dem Arm-Plethysmographen waren daran gescheitert, dass bei Ausführung der Muskelarbeit (Arm- oder Steigbewegungen im Tretapparat) der die Blutfülle des Armes messende Apparat so erschüttert wurde, dass ein Resultat aussichtslos erschien. Ich stellte nun fest, dass auch Handdrücken (Faust) zu diesen Untersuchungen nicht benutzbar ist, dass sich aber auf andere Weise eine völlig hinreichende, kräftige Muskelarbeit erreichen lässt, bei der die an den verschiedensten Teilen des Körpers angelegten Apparate in vollkommener Ruhe bleiben.

1) Separatabdrucke dieser Abhandlung können vom Verlag käuflich bezogen werden.



Ich lasse zu diesem Zwecke, wie die untenstehende schematische Zeichnung erkennen lässt, die bequem angelehnt sitzende Person das eine Bein über ein nahe an den Stuhl geschobenes gepolstertes Gestell hängen, so dass der Fuss frei schwebt. Durch seitlich verschiebbare Halbringe kann bei Unruhe der Unterschenkel über dem Knöchel in dieser Lage festgehalten werden, was aber meist unnötig ist. Hierauf lasse ich auf ein gegebenes Zeichen die möglichst ruhig sitzende und atmende Person abwechselnde Dorsalflexion und Plantarflexion des frei hängenden Fusses kräftig während einer Zeit, die zwischen 5 und 15 Sek. schwankt, ausführen. Die Bewegung muss energisch, mit einem gewissen Aufwand von Anstrengung ausgeführt werden, aber nicht so stark, dass der Arm verschoben wird. Bei manchen Personen ist es vorteilhafter, nur dauernde Dorsalflexion des Fusses ausführen zu lassen; im allgemeinen ist aber das erstere vorzuziehen. Die ausschlaggebende Wichtigkeit einer gleichmässigen Atmung dabei erörtere ich später.



Schema der Versuchsanordnung bei sitzenden Patienten.
Alle Kurven sind (im Gegensatz zu den Verhältnissen obiger Abbildung) von links nach rechts zu lesen.

Ich nehme die Untersuchung auch in Bettlage des Patienten vor (wobei die richtige Lagerung des Armplethysmographen besondere Sorgfalt erfordert), und es genügt dabei, den Unterschenkel des einen, völlig frei liegenden Fusses leicht durch ein Kissen zu unterstützen und dann die gleiche Muskelarbeit im Liegen ausführen zu lassen.

In schwierigen Fällen kommt man zur Klarheit, wenn man die Patienten in beiden Lagen untersucht, da dabei die möglichen Fehlerquellen völlig verschiedene sind. In seltenen, besonders schwierigen Fällen muss man sich von der absolut ruhigen Lage des gemessenen Armes während der Arbeit des Fusses durch einen besonderen Kontrollapparat überzeugen (siehe das oben zitierte Buch).

Zu dem vorhandenen Mosso-Lehmann'schen Armplethysmographen, der die Veränderungen des Armvolumens angibt, die bei diesen Versuchen

den Veränderungen seiner Blutfülle entsprechen, und zu dem Volummeter des Gehirns (bei vorhandenem Schädeldefekt), konstruierte ich Apparate, mit denen ich auch die Veränderungen der Blutfülle der Bauchorgane und der äusseren Kopfteile bei allen Menschen registrieren konnte, so dass ich gleichzeitig die Veränderungen der Blutfülle des Gehirns, der äusseren Kopfteile, beider Arme (2 Apparate), der Bauchorgane und gelegentlich des Fusses und der Brust beobachten und registrieren konnte.

Das Ergebnis war die Feststellung, die an Tausenden von Gesunden mit allen möglichen Variierungen erprobt wurde, dass bei Ausführung jeder kräftigen, auch einer völlig lokalisierten Muskelarbeit, Veränderungen der Blutverteilung eintreten, die sich auf den ganzen Körper erstrecken, und zwar eine Zunahme der Blutfülle des Gehirns, Abnahme der der äusseren Kopfteile, Zunahme der Blutfülle sämtlicher anderer äusserer Körperteile und Abnahme der der Bauchorgane. Das hier Wesentliche ist also die Verschiebung einer grösseren Menge von Blut von den Bauchorganen, die bekanntlich einen sehr grossen Teil der gesamten Blutmenge aufnehmen können, zu allen äusseren, muskulären Teilen des Körpers, die für Ausführung von Fortbewegung und Nutzarbeit in Betracht kommen.

Die gleichzeitige Blutdrucksteigerung ist natürlich besonders auf die während der Muskelarbeit eintretende Steigerung der Herztätigkeit zu beziehen. Dass die verstärkte Herzarbeit nicht etwa auch die alleinige Ursache der Zunahme der Blutfülle der äusseren muskulären Teile des Körpers während der Arbeit ist, geht schon aus der Tatsache hervor, dass gleichzeitig eine Abnahme der Blutfülle mehrerer anderer, weit auseinanderliegender Körperteile eintritt. Auf die anderen physiologischen Beweise hier einzugehen, zu denen ich durch Versuche an Tieren und Menschen kam, und die beweisen, dass diese Zunahme der Blutfülle der äusseren muskulären Teile nicht nur von der Verstärkung der Herztätigkeit, sondern auch von einer aktiven, von den Gefässzentren im Gehirn herbeigeführten Erweiterung der äusseren Blutgefässe verursacht wird, würde zu weit führen (siehe das oben zitierte Buch des Verf.). Auch dass die Gefässerweiterung nicht nur die Hautgefässe, sondern auch die Muskelgefässe betrifft, ist feststehend.

Das Blut wird also gleichzeitig durch aktive Verengerung der Bauchgefässe, aktive Erweiterung der äusseren Gefässe und gesteigerte Herztätigkeit in vergrösserter Menge zu sämtlichen Muskeln des Rumpfs und der Glieder während jeder Muskelarbeit befördert, in besonderer Stärke zu den arbeitenden Muskeln. Dass diese Blutverschiebung nicht etwa nur die Folge der Muskelarbeit selbst ist, sondern durch die zentrale Innervation gleichzeitig mit der Muskelbewegung herbeigeführt wird, konnte ich durch das Experiment beweisen, dass bei tief hypnotisierten Personen der ganze komplizierte Vorgang bei blosser Erweckung lebhafter Bewegungsvorstellungen eintritt, bei denen nicht die geringste Bewegung wirklich ausgeführt wird, was durch besondere Apparate kontrolliert wird. Werden dagegen in demselben Zustand der Versuchsperson unter Ablenkung der Aufmerksamkeit passive Bewegungen derselben Stärke, wie sie im Wachzustand wirksam sind, ausgeführt, so tritt keine Veränderung der Blutverteilung ein.



Infolge der aktiven Erweiterung der äusseren Gefässe und der verstärkten Herztätigkeit muss die dadurch verursachte Hyperämie der Muskeln eine arterielle sein, wie auch beim Tierversuch bei künstlicher Erweiterung eines Gefässgebietes durch elektrische Nervenreizung das Blut aus der abführenden Vene in vermehrter Menge und hellrot ausfliesst.

Es ist daher ohne weiteres klar, dass der ganze Vorgang äusserst vorteilhaft für die Ausführung von langdauernder, kräftiger Muskelarbeit ist, denn es wird auf diese Weise neben der Erleichterung der Beseitigung der bei der Arbeit in den Muskeln verbrauchten Stoffe die Zufuhr der Ersatzstoffe, ganz besonders des Sauerstoffs, bedeutend gesteigert, was gleichbedeutend mit einer Hinausschiebung des Eintretens der Ermüdung, also mit einer Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskeln ist.

Die Richtigkeit dieser Erwägungen konnte ich durch weitere Reihen von Experimenten sicher beweisen, deren kurze Erörterung zugleich zu dem pathologischen Moment bei diesen Fragen führt.

Ich muss hier einfügen, dass schon lange bekannt war, dass auch bei gewissen rein psychischen Vorgängen, wie bei geistiger Arbeit, Schreck, Unlustgefühlen gewisse Veränderungen an den Armgefässen eintreten, wobei aber die Angaben der verschiedenen Experimentatoren, meist Psychologen, durchaus nicht immer einheitliche waren.

Ich habe diese Ergebnisse kontrolliert, mittels meiner Untersuchungsmethoden der Volumänderungen der Gesichtsgefässe und der Bauchgefässe beim Menschen erweitert und in meinem oben erwähnten Buch als gesetzmässige Blutverschiebungen von gewissen Körperteilen zu anderen präzisiert. Dabei konnte ich auch die Ursache der von einander abweichenden Ergebnisse der vorhergehenden psychologischen Untersuchungen feststellen.

Es zeigte sich nämlich, dass bei denselben Personen die Gefässreaktionen bei den erwähnten psychischen Vorgängen in verschiedener, ja völlig entgegengesetzter Weise auftreten konnten, je nachdem die Betreffenden sich in frischem oder ermüdetem Zustand befanden. Während zum Beispiel bei geistiger Arbeit des Morgens eine Verengerung der äusseren Gefässe eintrat, trat nach anstrengender geistiger Arbeit, deren Menge nach der individuellen Beschaffenheit des Einzelnen verschieden gross ist, eine Erweiterung derselben Gefässe ein, und das kann experimentell immer wieder herbeigeführt werden. Auch nach körperlicher Arbeit ist dies der Fall, die ja allerdings fast immer mit gesteigertem Aufmerksamkeitszustand verknüpft ist.

Da an dieser Umkehrung der Gefässreaktion die einzelnen sich ganz verschieden verhaltenden Gefässgebiete teilnehmen, muss die Ursache der Erscheinung in einer Ermüdung der Gefässzentren im Gehirn gesucht werden und entspricht völlig gewissen Erscheinungen, die ich bei Tierversuchen beobachtet habe. In dem oben erwähnten Buch beschrieb ich, wie die reflektorisch vom Gefässzentrum durch elektrische Reizung peripherer sensibler Nerven herbeigeführte Veränderung der Blutgefässweite bei häufiger Wiederholung der Reizung schliesslich in den entgegengesetzten Zustand umschlägt, und bei anderen meiner Versuche (Ueber experimentelles Asthma, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1914) ergab



sich, dass die vom Gefässzentrum verursachten Gefässwirkungen gewisser Medikamente nach vorheriger Einspritzung gewisser Gifte, die das Gehirn tangieren, in die entgegengesetzte Wirkung verkehrt werden. Die Gefässzentren geben also, wenn sie erschöpft oder überreizt sind, weitere Reize gleicher Art in veränderter, umgekehrt wirkender Weise zu den Blutgefässen weiter.

Es zeigte sich aber weiter, dass zum Beispiel bei geistiger Arbeit an gewissen Versuchspersonen auch im frischen Zustand des Morgens die umgekehrte Reaktion eintrat. Der Gedanke lag für den Mediziner nahe, dass in solchen Fällen ein chronischer Ermüdungszustand vorlag, und in der Tat handelte es sich in diesen Fällen, wenn nicht ernstere Krankheiten vorlagen, wovon später, um Neurasthenie oder um geistig überarbeitete Personen, bei denen sich nach Besserung des Zustandes wieder normale Verhältnisse an den Blutgefässen zeigten.

Da nun die rein psychisch verursachte Gefässreaktion (zum Beispiel auf geistige Arbeit) schon bei geringen chronischen Ermüdungszuständen auch im frischen Zustand der untersuchten Person in umgekehrter Weise eintritt, ist sie als diagnostisches Mittel bei organischen Erkrankungen unbrauchbar.

Es kommt noch hinzu, dass die psychische Gefässreaktion auf geistige Arbeit meist nur von sehr geringer Wirkung ist, so dass ihr sicheres Erkennen bei Untersuchung unruhiger Kranken häufig unmöglich ist und die Wirkung in den Fehlergrenzen bleibt.

Ganz anders ist dies mit der Gefässreaktion auf Muskelarbeit, von der eingangs die Rede war, deren Wirkung auf die Blutgefässe immer ein Vielfaches der Stärke der eben erwähnten Reaktion beträgt und bei technisch richtiger Aufnahme nicht zu verkennen ist.

Bei dieser bleibt die normale Gefässreaktion bei gesunden Personen auch nach längerer, ermüdender psychischer Arbeit erhalten und ist überhaupt unvergleichlich widerstandsfähiger. Bei zahlreichen Studenten war die Reaktion nach fünfstündigem Kolleg noch normal, während die Reaktion auf geistige Arbeit dann längst umgekehrt geworden war. Auch bei neurasthenischen Zuständen ist diese Reaktion niemals verändert, wenn nichts Anderes nebenbei vorliegt. Bei Hunderten von nicht organischen Störungen des Zentralnervensystems, wie bei schwerem psychischen Shock, Hysterie, ferner auch bei traumatischen Neurosen und verschiedenen Arten von Psychosen habe ich keine Veränderung der Gefässreaktion auf Muskelarbeit gefunden.

Dagegen kann man experimentell bei jedem Menschen die vorher normale Gefässreaktion auf Muskelarbeit dadurch in die umgekehrte verwandeln, dass man von dem Betreffenden eine ermüdende Muskelarbeit ausführen lässt. (Die Abhandlungen, auf die sich die notwendigen folgenden kurzen Ausführungen über Muskelermüdung beziehen, wurden im Archiv f. Anat. u. Physiol., 1914, von mir veröffentlicht.)

Die ermüdende Muskelarbeit kann entweder eine solche sein, dass sie zu einer Erschöpfung des ganzen Körpers führt, wobei die Menge der dazu nötigen Arbeit natürlich individuell sehr verschieden ist. In diesem Falle tritt dann auf die folgende Probearbeit jeder Muskelgruppe die



umgekehrte Gefässreaktion, also eine starke Verengerung der Muskelgefässe während der Arbeit ein.

Ausserdem kann aber auch bei jedem Menschen durch eine geringere experimentelle Ermüdung, die völlig auf die eine Muskelgruppe lokalisiert ist, die später die experimentelle Probearbeit ausführen soll, eine umgekehrte Gefässreaktion ausschliesslich für die Muskelarbeit dieser Muskelgruppe herbeigeführt werden, während sich dann bei Muskelarbeit anderer noch frischer Muskelgruppen noch die normale Gefässreaktion zeigt.

Wenn also zum Beispiel die Versuchsperson 6—8 Stunden marschiert ist, oder 1—2 Stunden geturnt hat, wobei letzteres auch nur mit den Armen zu geschehen braucht, so tritt nach einer bestimmten Ruhepause bei jeder weiteren Muskelprobearbeit die umgekehrte Gefässreaktion ein, sowohl bei Probefussarbeit, als auch bei Probearmarbeit. (Letztere ist nur im Notfall unter bestimmten, von mir angegebenen Kautelen zu verwenden.) Erst nach etwa 2- oder mehrstündiger Ruhe stellen sich dann die normalen Verhältnisse wieder her. Ermüdet dagegen die Versuchsperson experimentell nur die Muskelgruppe des einen Fusses, indem sie etwa 20 Minuten lang kräftige Dorsal- und Plantarflexion damit ausführt, so tritt nach einer bestimmten Ruhepause eine umgekehrte Gefässreaktion nur bei der dann folgenden Probearbeit des ermüdeten Fusses ein, während zur selben Zeit bei Probearbeit der nicht lokal ermüdeten Muskeln, zum Beispiel der des anderen Fusses, noch eine völlig normale Gefässreaktion der Blutgefässe eintritt. Wohlgemerkt betrifft die normale oder umgekehrte Gefässreaktion in allen Fällen immer sämtliche Blutgefässe des Körpers gleichzeitig.

Die theoretische Erklärung dieser Erscheinung ist wichtig auch für die im Folgenden behandelten pathologischen Verhältnisse und muss deshalb kurz hier gestreift werden.

Die Bildung besonderer „Ermüdungsstoffe“ bei der Muskelarbeit, die ins Blut übergehen, steht ausser Zweifel, wie auch schon aus dem Experiment hervorgeht, bei dem nach Ueberleitung des Blutes eines erschöpften Tieres in ein zweites Tier bei diesem gleichfalls Erschöpfung eintritt. Ferner werden sämtliche Blutgefässe (ausgenommen, wie ich 1908 gezeigt habe, die des Gehirns) vom Gefässzentrum im verlängerten Mark, und in höherem Sinne jedes einzelne Gefässgebiet von der zugehörigen Region der motorischen Rindenbezirke beherrscht.

Die oben erwähnten Tatsachen können daher folgendermassen erklärt werden. Nach der allgemeinen Erschöpfung des Körpers ist der Gehalt des Blutes an Ermüdungsstoffen so gross geworden, dass das Blut als schädigender Reiz auf das von ihm umspülte Gefässzentrum im verlängerten Mark wirkt und die Beschaffenheit dieses seiner Funktion nach besonders empfindlichen Organs so verändert, dass weitere Reize bei jeder folgenden Probemuskelarbeit von ihm in umgekehrter Weise zu den Gefässen weitergegeben werden, so dass in den Muskeln anstatt der Erweiterung eine Verengerung der Gefässe während der Arbeit jeder Muskelgruppe des Körpers eintritt.



Nach nicht allgemeiner, sondern nur lokaler Ermüdung einer einzelnen Muskelgrugpe dagegen sind noch nicht so viel Ermüdungsstoffe ins Blut übergegangen, dass das allgemeine Gefässzentrum im verlängerten Mark dadurch geschädigt wird, und daher werden auch in diesem Stadium die Reize, die bei Muskelarbeit der anderen nicht ermüdeten Muskelgruppen zu diesem Zentrum gelangen, von ihm mit Herbeiführung der normalen Erweiterung aller Muskelgefässe beantwortet. Infolge der langen ermüdenden Arbeit einer einzelnen Muskelgruppe, z. B. eines Fusses, ist aber die dazu gehörige motorische Hirnrindenzone lokal erschöpft, so dass von ihr die bei abermaliger Probearbejt derselben Muskelgruppe, also desselben Fusses, zu ihr gelangenden Reize, die von dort aus erst zum allgemeinen Gefässzentrum im verlängerten Mark gelangen, von dieser Rindenpartie in veränderter Form weitergegeben werden und auf das Zentrum im verlängerten Mark so wirken, wie Reize, die den umgekehrten Erfolg herbeiführen sollen. Die Bewegungen des ermüdeten Fusses werden also dann vom Zentrum im verlängerten Mark mit Verengerung aller Muskelgefässe beantwortet, während Bewegungen aller anderen frischen Muskelgruppen, wie des anderen Fusses, oder eines Armes mit normaler Erweiterung der Muskelgefässe beantwortet werden.

So vorteilhaft nun es für die Ausführung von anstrengender Muskelarbeit ist, wenn während dieser Arbeit eine verstärkte Zufuhr von arteriellem Blut zu den Muskeln stattfindet, so unvorteilhaft ist offenbar der Zustand, wenn während der Arbeit eine Verengerung der Muskelgefässe eintritt, und damit eine starke Verringerung der Blutzufuhr sogar im Vergleich zum Ruhezustand. Nicht nur werden dann die in den arbeitenden Muskeln verbrauchten Stoffe ungenügend ersetzt, sondern es muss auch infolge der mangelnden Durchspülung der Muskeln eine Aufspeicherung der entstehenden Ermüdungsstoffe in den betreffenden Muskeln stattfinden, die das Ausführen weiterer Arbeit in sehr schnell steigender Progression erschwert, während zur selben Zeit aber die Arbeit anderer frischer Muskelgruppen noch unter denselben günstigen Verhältnissen, nämlich bei Erweiterung sämtlicher Muskelgefässe, geleistet werden kann.

Diese Verhältnisse benutzte ich (was hier gleichfalls aus bestimmten Gründen nicht übergangen werden kann) zur Schaffung einer physiologischen Methode zur Verminderung von lokaler Muskelermüdung. Da bei rein lokaler Muskelerschöpfung, wie erwähnt, während der Bewegung jeder anderen, relativ frischen Muskelgruppe die normale Erweiterung aller Muskelgefässe noch stattfindet, so erweitern sich während dieser Zeit auch die Gefässe der lokal erschöpften Muskelgruppe, die sonst bei jeder eigenen Bewegung sich stark verengern und auch während des Ruhezustandes sich in einem Zustand erhöhter Verengerung befinden. Es muss deshalb theoretisch während dieser Zeit die Möglichkeit gegeben sein, dass infolge dieser verstärkten Blutdurchströmung die in der erschöpften Muskelgruppe verbrauchten Stoffe, vorzüglich der Sauerstoff, ersetzt, und gleichzeitig die dort aufgespeicherten Ermüdungsstoffe rein



mechanisch ausgespült und in den grossen Kreislauf überführt werden, wo sie leichter neutralisiert und ausgeschieden werden können. Die Fähigkeit der Arbeitsleistung muss in der betreffenden Muskelgruppe dadurch erheblich gesteigert werden.

Durch exakte Experimente an zahlreichen Versuchspersonen mit einem besonders konstruierten Fuss-Ergographen, bei dem die gemessene Arbeitsleistung der ermüdeten Muskelgruppe vor und nach der „Hilfsbewegung" der anderen frischen Muskelgruppen unter Ausschaltung des Willens durch gleichmässige rhythmische elektrische Reize herbeigeführt wurde, konnte ich die Richtigkeit dieser Erwägungen völlig sicher erweisen. Die nach den verschiedensten Richtungen hin variierten Versuche ergaben immer eine sehr bedeutende Steigerung der Leistungsfähigkeit der vorher erschöpften Muskelgruppe. Auch die verschiedensten praktischen Versuche ergaben dasselbe Resultat, auf das ich hier nicht eingehe.

Das Wichtige für die folgenden Erörterungen ist erstens der aus diesen Tatsachen sich ergebende weitere Beweis dafür, dass die bei Muskelarbeit im normalen Zustand eintretende Verstärkung der Blutzufuhr zu den äusseren, muskulären Teilen des Körpers keineswegs nur von der gleichzeitigen Blutdrucksteigerung und Verstärkung der Herztätigkeit abhängt, sondern dass die entscheidende Rolle dabei die Gefässnerven und die sie beherrschenden Gefässzentren spielen.

Nach allgemeiner Erschöpfung der Muskeln und ganz besonders nach lokaler Erschöpfung einer einzelnen Muskelgruppe ist keineswegs die Herztätigkeit bei Gesunden so in Mitleidenschaft gezogen, dass bei abermaliger Probearbeit der erschöpften Muskeln die Wirkung der Herztätigkeit etwa geringer wird, als im Ruhezustand, und deshalb die Blutzufuhr zu den äusseren Körperteilen in dieser Zeit sich gegen den Ruhezustand vermindert. Im Gegenteil verstärkt sich auch in diesen Fällen die Herztätigkeit während der Arbeit, und es tritt Blutdrucksteigerung ein, aber die dabei am Armvolumen der Blutdrucksteigerung entgegen wirkende gefässverengernde Kraft der Gefässzentren ist für den Erfolg bezüglich der Blutfülle der Muskeln stärker, als die Wirkung der Herztätigkeit.

Ferner ist durch meine[1]) früheren Versuche mit der Methode der fortlaufenden Registrierung des menschlichen Blutdrucks bei gleichzeitiger plethysmographischer Messung bewiesen worden, dass die Vermehrung der Blutfülle der Muskeln bei Muskelarbeit keineswegs immer nur bei Blutdrucksteigerung eintritt und keineswegs nur von ihr abhängig ist.

Diese Feststellungen sind für die weiteren Erörterungen beachtenswert, da die Kliniker im allgemeinen geneigt sind, die Rolle der Herztätigkeit gegenüber dem Einfluss der Gefässnerven, die erst durch meine langjährigen Untersuchungen in das gehörige Licht gestellt wurde, zu überschätzen.

Ferner ergibt sich aus den oben ausführlich erörterten Tatsachen mit besonderer Deutlichkeit der grosse Wert, den die verstärkte Durch-

1) Weber, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1913.



blutung der Muskeln während der Arbeit und damit überhaupt die normale Funktion der Gefässnerven für den Körper hat. Darauf, dass eine geschädigte, oder umgekehrt eintretende Funktion der Gefässnerven auch andere Organe des Körpers in sehr ungünstiger Weise beeinflussen kann, wie zum Beispiel die Ausdehnung der vasomotorische Funktionsstörung auf die Hirngefässe nach meinen Feststellungen sehr schwere Kopfschmerz- und Schwindelzustände bei manchen Formen von Commotio cerebri oder von verschiedenen Arten von Vergiftungen herbeiführt, will ich hier nicht eingehen. Im Folgenden handelt es sich ausschliesslich um die Beobachtung der Zunahme oder Abnahme der Blutfülle der Muskeln während der Muskelarbeit, die in einfacher, aber genügender Weise schon durch die Aufnahme eines Plethysmogramms eines Armes kontrolliert werden kann.

(Ich bemerke der Vollständigkeit halber im voraus, dass es dabei nicht nur auf die Zunahme oder Abnahme der Blutfülle der Muskeln während der Arbeit ankommt, sondern auch auf die Art und Weise, in der der Zustrom und Abfluss des Blutes zeitlich stattfindet, die gerade direkte Schlüsse auf bestimmte pathologische Veränderungen der Herzfunktion ermöglicht.)

Nach dem oben Gesagten ist es wohl klar, dass ein Zustand, in dem sich bei Jemandem dauernd, also auch schon des Morgens, ohne dass irgend welche Muskelarbeit vorausgegangen ist, während der Probemuskelarbeit die umgekehrte Gefässreaktion zeigt, auch schon dann als ein schwerer pathologischer Zustand zu betrachten ist, wenn andere, Organe von dieser Störung nicht in Mitleidenschaft gezogen sein sollten, denn diese Personen verhalten sich dauernd wie solche, die durch schwere vorhergehende Muskelarbeit völlig erschöpft sind, und sind zu keiner irgendwie anstrengenden Muskelarbeit fähig oder ermüden abnorm frühzeitig dabei.

Wie schon oben erwähnt, ist mit einem solchen Zustand in gar keiner Weise der zu vergleichen, bei dem nur bei Ausführung von geistiger Arbeit, nicht aber von Muskelarbeit eine umgekehrte Gefässreaktion eintritt. Es ist sehr wichtig, dsss es sich aus hunderten meiner Versuche ergeben hat, dass bei nervösen Störungen rein funktioneller Art die Gefässreaktion bei Muskelarbeit an erwachsenen Personen nicht in umgekehrter Weise eintritt, während die Umkehrung bei geistiger Arbeit dann schon dauernd vorhanden sein kann. Diese letztere Reaktionsstörung tritt bei empfindlichen und leicht ermüdbaren Personen so schnell ein, dass sie nur mit allergrösster Vorsicht, und nie allein, als pathologisches Moment zu verwerten ist. Dazu kommt noch, dass die Gefässreaktion bei geistiger Arbeit überhaupt nur eine sehr geringe Aenderung in der Weite der Blutgefässe bedingt, die immer um ein Vielfaches kleiner ist, als die entsprechende Aenderung bei Muskelarbeit an derselben Person, so dass sie bei einigermassen unruhigem Gefässsystem nur schwer zu erkennen ist. Der Wert dieser Reaktion in pathologischer Beziehung ist daher nach meinen zehnjährigen Erfahrungen als sehr gering anzusetzen.

Tritt dagegen die bei technisch richtiger Aufnahme nicht zu verkennende umgekehrte Gefässreaktion bei Muskelarbeit ein (wobei die

Technik an sich allerdings weit schwieriger ist, als die zu der Untersuchung bei geistiger Arbeit nötige), so ist mit Sicherheit auf eine schwerere Störung organischer Art zu rechnen, wenn nicht eine erschöpfende Muskelarbeit durch die betreffende Person vorausgegangen ist.

Nach meinen Publikationen in No. 17, 22, 36 in der Med. Klinik, 1915, und noch unveröffentlichten Untersuchungen ist dieser Zustand als Begleiterscheinung derjenigen Formen von Commotio cerebri vorhanden, bei denen als monatelange Nachwirkungen heftige Kopfschmerzen und Schwindelanfälle vorherrschen, die bei Beseitigungen der vasomotorischen Störungen gleichzeitig verschwinden. Hierbei handelt es sich wohl zweifellos um eine direkte Schädigung der vasomotorischen Zentren im Gehirn durch die Erschütterung. In schwächerem Grade und nur vorübergehend ist dies auch der Fall nach länger dauernden starken Hitzeeinwirkungen auf den Körper oder einzelne Teile. Wichtiger sind hier die Gruppen von Erkrankungen, bei denen durch eine pathologische Veränderung der Zusammensetzung des Blutes eine Schädigung der durch dieses Blut ernährten Gefässzentren im Gehirn erfolgt, die sich an der umgekehrt eintretenden Gefässreaktion bei Muskelarbeit erkennen lässt.

Am klarsten konnte ich diesen Einfluss bei Chloroformnarkosen nachweisen, da hier jedesmal vor der Narkose die normalen vasomotorischen Verhältnisse gefunden wurden, nach der Narkose aber die erwähnten vasomotorischen Störungen, deren Stärke und Dauer (bis zu 6 Wochen) natürlich von der Menge des Giftes und von der individuellen Disposition abhängt. Dasselbe fand ich auch bei verschiedenen anderen Arten von Vergiftungen. Auch die Anwesenheit bakterieller Gifte im Blut lässt sich auf diese Weise erkennen, wenn sie einen bestimmten Grad erreicht hat, während leichtere bakterielle Vergiftungen nicht zu diesen Störungen zu führen brauchen.

Entsprechend der oben von mir gegebenen theoretischen Erklärung dieser Erscheinung mussten auch bei Veränderung der Blutzusammensetzung durch fehlerhaften Stoffwechsel des Körpers, ohne dass Gifte von aussen hinzukamen, ähnliche Verhältnisse geschaffen werden. In der Tat fand ich auch im urämischen Anfall, bei stärkeren Graden von Diabetes und bei den schwereren Formen von Chlorose Umkehrung der Gefässreaktion bei Muskelarbeit, während ich bei Albuminurie noch so hohen Grades dies nicht feststellen konnte.

Alle diese Fälle von pathologischer Zusammensetzung des Blutes stellen ein Analogon dar zu den oben erörterten Verhätnissen, die sich vorübergehend bei allen Menschen nach Ausführung von erschöpfender Muskelarbeit finden. Bei diesen wird die zeitweilige pathologische Zusammensetzung des Blutes bewirkt durch die zu grosse Menge von Ermüdungsstoffen, die durch die Muskelarbeit gebildet wurden, ins Blut übergingen und die Funktionsrichtung der Gefässzentren im Gehirn durch ihre als Reiz wirkende Anwesenheit im Blut änderten. In den erwähnten pathologischen Fällen sind es andere Beimischungen oder Mängel der Zusammensetzung des Blutes, die ebenso wirken, nur mit dem Unter-

schiede, dass hier die Schädlichkeit nicht vorübergehend, sondern dauernd oder für längere Zeit wirkt.

Diese durch pathologische Verhältnisse verursachte Veränderung der Funktionsrichtung der Gefässzentren im Gehirn lässt sich nach meinen Erfahrungen nicht direkt durch Medikamente beeinflussen, wohl aber fand ich ein direktes spezifisches Mittel dagegen in der Anwendung von Kältereizen.

Theoretisch ist eine starke Wirkung von Temperaturreizen auf die Gefässzentren im Gehirn sehr einleuchtend, da diese Zentren auf besonders schnelle Reaktion auf solche Reize ihrer natürlichen Funktion nach eingestellt sind, besonders eng mit den diese Reize vermittelnden Fasern verknüpft sein müssen. Es ist nur zu beachten, dass eine therapeutische Wirkung der Temperaturreize in dieser Beziehung dann keine dauernde sein kann, wenn eine die Gefässzentren schädigende Ursache, wie die fehlerhafte Zusammensetzung des Blutes, noch weiter vorhanden bleibt. In sehr zahlreichen Fällen aber bleibt die Schädigung der vasomotorischen Zentren durch die verschiedenen Noxen auch nach Fortfall der schädigenden Ursache selbst noch lange Zeit weiter bestehen. Diese Zentren sind eben ihrer natürlichen Funktion entsprechend, bei der sie auf die geringsten Temperatureinflüsse schnell reagieren müssen, überaus empfindlich (weshalb ihre Funktionsprüfung auch eine besonders ergiebige Methode darstellt), und sie befinden sich nach einer Schädigung, selbst nach Wegfall des schädigenden Moments, häufig noch längere Zeit hindurch, oft monatelang, in einem gewissen Hemmungszustand ihrer normalen Funktionsrichtung.

Diese Hemmung wird nun jedesmal sofort durch kräftige Temperaturreize, die den adäquaten Reiz für diese Zentren darstellen, durchbrochen, so dass dann die Funktionsrichtung dieser Zentren wieder normal ist. Gleichzeitig verschwinden dann auch die von den vasomotorischen Störungen abhängigen Beschwerden, wie Kopfschmerz, Schwindel, Muskelschwäche. Die Zusammengehörigkeit dieser Beschwerden mit den vasomotorischen Störungen wird dadurch besonders deutlich, dass nach den ersten Anwendungen der Temperaturreize die vorher umgekehrt eintretende Gefässreaktion bei Muskelarbeit zunächst nur für mehrere Stunden hindurch sich normal erhält und dann wieder in die umgekehrte Richtung umschlägt und genau so lange Zeit auch das Verschwinden der subjektiven Beschwerden dauert. Jedesmal ist dann die Wirkung eine längere, um nach ein bis zwei Wochen dauernd anzuhalten. Wenn aber die schädigende Ursache weiter vorhanden ist, ist auch durch diese therapeutischen Massnahmen keine, oder jedenfalls keine Dauerwirkung zu erzielen, so dass man bisweilen diesen positiven oder negativen Erfolg diagnostisch verwerten kann.

Als Temperaturreize verwandte ich mit Erfolg entweder Wechselduschen, bei denen der länger dauernde Kältereiz (6 Minuten lang alle halben Minuten wechselnd) durch den dazwischen liegenden kürzeren Hitzereiz verstärkt wird, oder bei Personen, die das nicht vertragen, Eisbeutel $1^1/_2$—2 Stunden lang in der Weise, dass die Stelle, an der



der Eisbeutel aufgelegt wird, alle 2 Minuten gewechselt wird, so dass dauernd neue Kältereize zum Gehirn gelangen.

Die ausführliche Besprechung aller dieser Verhältnisse war deshalb in Beziehung zu der Untersuchung von Herzkranken mit meiner Methode unumgänglich notwendig, weil sie zur Erklärung der pathologischen Kurvenformen nötig sein werden und man natürlich zuerst alle die erwähnten anderen möglichen Ursachen, die durch Schädigung der Gefässzentren eine umgekehrte Gefässreaktion bei Muskelarbeit herbeiführen können, bei Untersuchung Herzkranker ausschliessen muss, bevor man die pathologische Herzfunktion als Ursache betrachten darf. Dass andererseits diese letztere wirklich die Ursache der Störung der Blutverschiebung im Körper bei Muskelarbeit sein kann, geht unter anderem auch schon daraus hervor, dass durch rein lokale Beeinflussung ausschliesslich des Herzens in sehr vielen Fällen innerhalb weniger Minuten diese Störungen wenigstens für einige Zeit beseitigt werden können, und dass ausserdem gewisse charakteristische Veränderungen der Blutverschiebung im Körper bei Muskelarbeit sich nur bei Herzkranken finden.

Die Möglichkeit des Zweifels über die Ursache der Störung der Blutverschiebung bei Muskelarbeit kommt also für die nur bei Herzkranken eintretenden Arten der Störung, die später besprochen werden, gar nicht in Betracht, sondern nur für die Erscheinung der „umgekehrten Gefässreaktion", bei der anstatt der Erweiterung der äusseren Gefässe eine Verengerung während der Muskelarbeit eintritt. Da nun akute Vergiftungen oder Commotio cerebri meist nicht vorliegen werden, kann höchstens eine Verwechselnng mit dem gleichzeitigen Bestehen einer schweren akuten Infektionskrankheit oder einer schwereren Form einer Stoffwechselkrankheit in Betracht kommen, wie Diabetes oder schwerer Chlorose. Auch diese Kombinationen kommen ja nur verhältnismässig selten vor und sind nicht zu übersehen, nur Chlorose könnte übersehen werden, und daher empfiehlt es sich, bei umgekehrter Gefässreaktion an Herzkranken, bei denen Verdacht in dieser Richtung besteht, in jedem Falle die Blutuntersuchung vorzunehmen. Auch solche Fälle sind ja aber Ausnahmen.

Eine weitere Vorsichtsmassregel ist folgende:

Wie ich oben schon erwähnte, bleibt nach einer Schädigung der überaus empfindlichen Gefässzentren im Gehirn auch nach Fortfall der schädigenden Ursache oft noch lange Zeit nachher eine gewisse Funktionshemmung der Zentren bestehen, die sich in einer Fortdauer des Auftretens der umgekehrten Gefässreaktion bei Muskelarbeit äussert. Dasselbe kann nun auch bei der gleich zu besprechenden Schädigung des Gefässzentrums durch Herzkrankheit der Fall sein, die gleichfalls in einer umgekehrten Gefässreaktion sich ausdrückt. Es wäre also in diesen Fällen möglich, dass der daraus zu folgernde schlechte Zustand des Herzens sich schon gebessert hat, und zum mindesten nicht mehr in der dem Kurvenergebnis entsprechenden Stärke besteht.

Nach meinen Feststellungen kann aber dieser Zweifel leicht und und sicher beseitigt werden. Wie ich gleichfalls oben schon erwähnte,



fand ich in der Anwendung von energischen Temperaturreizen ein sicheres Mittel, solche nachträgliche Zustände von Funktionshemmung der Gefässzentren sofort zu beseitigen, so dass man nach der Wirkung dieser Massnahmen direkt beurteilen kann, ob die das Gefässzentrum schädigende Ursache noch weiter wirksam ist, oder nicht, da nur im ersteren Falle die Massnahme wirkungslos oder verhältnismässig wirkungslos bleibt. Um ganz sicher zu gehen, wird man bei alten Herzleiden, bei denen man eine umgekehrte Gefässreaktion bei Muskelarbeit findet, zunächst $1^1/_2$—2 Stunden lang Eisbeutel in der Weise als wechselnden Kältereiz anlegen lassen, wie ich das oben beschrieben habe, und darauf nochmals die Gefässreaktion prüfen.

Ist die Gefässreaktion mehrere Stunden nach dieser Massnahme eine normale, oder sehr wesentlich gebessert, so beweist dies, dass erst jetzt die Kurve der Gefässreaktion dem augenblicklichen Zustand der Herzfunktion entspricht. Meist schon nach der ersten, immer aber nach mehrmaliger Anwendung dieser Massnahme muss die Besserung der Gefässreaktion in solchen Fällen dauernd bestehen bleiben. In Figur 9 sind die Kurven bei einem solchen Falle abgebildet. Ist die Kurve dagegen 1 Stunde nach der Massnahme dieselbe und bessert sich nach mehrmaliger Anwendung nicht für die Dauer, so liegen bestimmt die sie verursachenden pathologischen Verhältnisse augenblicklich noch in voller Stärke vor.

II. Die verschiedenen pathologischen Kurvenformen bei Herzkranken und ihre Bedeutung.

Es war mir schon in den letzten Jahren vor dem Kriege gelegentlich aufgefallen, dass bei schwer Herzkranken während der Muskelarbeit anstatt einer Zunahme der Blutfülle der äusseren muskulären Teile, eine Abnahme eintrat, auch wenn die Betreffenden vorher durch keine Muskelarbeit ermüdet und völlig frisch waren. Schon damals erklärte ich mir das in Analogie mit meinem gleichartigen Befund bei allen gesunden Menschen, nachdem sie durch anstrengende Muskelarbeit völlig erschöpft waren, durch die Vorstellung, dass, wie bei diesen die Gefässzentren im Gehirn durch die Beimischung der bei der erschöpfenden Muskelarbeit in zu grosser Menge entstandenen Ermüdungsstoffe zum Blute geschädigt und in ihrer Funktionsrichtung verändert wurden, bei den Herzkranken mit insuffizienten Herzen dasselbe durch die ungenügende Arterialisierung des Blutes verursacht werden kann.

Dass diese Vorstellung richtig ist, zeigte sich unter anderem dadurch, dass man solche negativen Arbeitskurven bei Herzkranken durch Einatmung von Sauerstoff durch den Kranken für kurze Zeit in positive Kurven verwandeln kann.

Die Verhältnisse sind in beiden Fällen um so ähnlicher, als ja auch unter den Ermüdungsstoffen die Kohlensäure eine besonders wichtige Rolle spielt, deren zu grosse Menge im Blut der Kranken mit insuffizienten Herzen in seiner Reizwirkung auf andere medulläre Zentren auch an der Dyspnoe erkannt werden kann, nur dass dieses Anzeichen kein sicheres und objektives ist, wie es die Wirkung auf das Gefässzentrum



ist, die an der Veränderung der plethysmographischen Kurve erkannt wird.

Nach meinen vorausgegangenen Beobachtungen untersuchte auf meinen Rat und unter meiner Leitung zuerst Felix Meyer[1]) im letzten Winter vor dem Krieg systematisch eine Reihe von Herzkranken mittels meiner Untersuchungsmethode und fand in der Tat bei 10 untersuchten Fällen von Herzmuskelerkrankung die umgekehrte Gefässreaktion bei Muskelarbeit. Allerdings wurden dabei die oben erwähnten Vorsichtsmassregeln zur Ausschaltung der anderen Ursachen, die das Gefässzentrum schädigen können, und zur Entscheidung, ob der das Gefässzentrum schädigende pathologische Zustand des Herzens in seiner ganzen Stärke noch besteht, unterlassen, da diese sich erst auf spätere Untersuchungen von mir gründeten.

Entsprechend meinen Anschauungen fand Meyer bei einer Anzahl von rein nervösen Herzerkrankungen keine Veränderung der normalen Kurve und erhielt bei einigen Fällen von Aorteninsuffizienz teils ansteigende, teils sich senkende Kurven, wozu ich gleich bemerken will, dass die Kurven über die letzteren nicht den vollständigen Befund darstellen, da es sich erst später herausstellte, dass dabei die Kurven in viel längerer zeitlicher Ausdehnung nach Beendigung der Probemuskelarbeit aufgenommen werden müssen, als es damals geschah.

Ich selbst habe nun seit Beginn des Krieges erst in den Marinelazaretten Kiels und dann im Reservelazarett Kunstgewerbe-Museum zu Berlin fast täglich Herzkranke[2]) mit meiner Methode untersucht und festgestellt, dass es bei diesen Untersuchungen durchaus nicht mit der Feststellung getan ist, ob die Kurve bei Muskelarbeit aufsteigend (positiv) oder sinkend (negativ) ist, sondern dass auch bei ansteigenden (positiven) Kurven sehr bedeutende Unterschiede in der Art des Aufsteigens und des Abfalls auftreten, die gerade direkte Schlüsse auf die Beschaffenheit des Herzens erlauben, und dass die Anwendung der Untersuchungsmethode bei Herzkrankheiten in der verschiedensten Weise ausgenutzt werden kann.

Bezüglich der Technik habe ich bereits zu Beginn der Abhandlung einiges gesagt. Ich hebe hervor, dass die Technik dem Neuling zu-

---

1) Felix Meyer, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1916.

2) Für Zusendung einer grösseren Reihe von Herzkranken bin ich auch Herrn Rehfisch verpflichtet, der mit meiner Untersuchungsmethode Herzkrankheiten nach anderer Richtung hin untersucht hat, worüber eine Publikation in No. 35 der Berliner klin. Wochenschr. erschienen ist. Bezüglich dieser Arbeit ermächtigt mich Herr Kollege Rehfisch zu der Erklärung, dass nach einer persönlichen Aussprache er sich selbst nachträglich davon überzeugt hat, dass die Kurve 5 seiner Abhandlung, die er vor 3 Jahren aufgenommen hat, technisch nicht ganz einwandfrei erscheinen dürfte, da auch die auf dieser Kurve registrierte gleichzeitige Atmungsvertiefung das Sinken der Kurve herbeiführen kann. Ich erwähne dies hier deshalb, weil diese Kurve meinen eigenen umfangreichen Befunden (und auch den oben erwähnten Felix Meyer's) widersprechen würde. Dagegen stimmt die Feststellung des Herrn Kollegen Rehfisch, dass trotz Sinkens einer Volumkurve die Blutdruckkurve gleichzeitig ansteigen kann, mit meinen eigenen Erfahrungen überein.

nächst sehr einfach erscheint, dass aber bei den schwierigen Fällen so zahlreiche, versteckte Fehlerquellen möglich sind, gerade bei der Aufnahme von Volumkurven während der Muskelarbeit, dass unbedingt eine mehrmonatige Uebung nötig ist, bis man in allen vorkommenden Fällen einigermassen sicher alle Fehlerquellen vermeiden kann. Wenn jemand gewohnt ist, Volumaufnahmen beim ruhenden Menschen, z. B. während geistiger Arbeit aufzunehmen, ist er dadurch noch nicht ohne weiteres imstande, die Aufnahmen während Muskelarbeit vorzunehmen, dafür ist aber die Volumänderung bei Muskelarbeit so viel grösser, als die entsprechende bei geistiger Arbeit, dass die Resultate bei richtiger Aufnahme ungleich sicherer und eindeutiger sind, ganz abgesehen von der erwähnten Unbrauchbarkeit der Reaktion aufpsychische Arbeit für organische Erkrankungen.

Wichtig ist zunächst immer die richtige Lage des Plethysmographen. Der Patient muss bequem, aber aufrecht angelehnt sitzen, und der im Apparat befindliche Arm darf niemals im Ellbogen stumpfwinklig gebeugt sein, da dann die Gefahr besteht, dass der Arm allmählich tiefer in den Apparat hineingeschoben wird. Auch bei der Lagerung des Apparates bei Untersuchung des liegenden Patienten muss dies beachtet werden und daneben noch, dass der Apparat nach allen Seiten fest anliegt und nicht im geringsten rutschen kann. Man stützt zu diesem Zweck den Apparat am besten an die Kante des Betttisches. Kommt es trotzdem während der Versuche zu starken Niveauänderungen der Kurven, die nach längerer Zeit nicht wieder zum Anfangsniveau zurückkehren, so muss man immer an eine Verschiebung des Armes denken und die Lage des Apparates korrigieren.

Ein sicheres Indizium für die Richtigkeit der Aufnahme einer Kurve bietet immer das Zurückkehren der Kurve zur Anfangshöhe, ohne die eine Kurve nie als richtig aufgenommen gelten kann Bei richtiger Lagerung des Apparates, bei dem der rechtwinklig gebeugte Arm sich dauernd fest auf die gepolsterte Ellbogenstütze des Apparates stützt, ist ein tieferes Einschieben des Armes und Herausziehen nach Ende der Arbeit sehr erschwert, da eben der Stützpunkt des Armes in dem etwas hinter dem Rumpf gelegenen Ellbogen liegt. Zudem kommt eine derartige Möglichkeit der Verschiebung bei Untersuchung derselben Person im Liegen noch weniger in Betracht, wobei überhaupt die möglichen Versuchsfehler ganz andere als im Sitzen sind, so dass diese Untersuchung in allen schwierigeren Fällen eine sehr gute Kontrolle darstellt. Der geübte Beobachter erkennt übrigens an der ganzen Form der Kurve sofort, wenn eine plötzliche Verschiebung des Armes der schlecht sitzenden Person die Ursache einer Kurvenänderung ist. Die zahlreichen Kontrollversuche mit Sicherheitsvorrichtungen und die nach allen Richtungen vorgenommenen Variationen der Versuche, die beweisen, dass keinesfalls die Volumänderungen bei Muskelarbeit durch solche Versuchsfehler zu erklären sind, kann ich hier nicht eingehend besprechen. Erwähnt sei kurz nur folgendes:

Bei hypnotisierten Personen, die sich gar nicht bewegen, wie empfindliche Kontrollapparate beweisen, sondern bei denen nur Bewegungs-



vorstellungen erregt werden, tritt gleichfalls Zunahme der Blutfülle der muskulären Teile und Abnahme in den Bauchorganen und im Gesicht ein. Die Zunahme der Blutfülle bei Muskelarbeit ist auch bei Volummessung einer Brust nachweisbar, bei der eine Verschiebung nicht in Frage kommt, ebenso an den Extremitäten mit ganz anderen Volumapparaten, zum Beispiel durch Volummessung nur eines Fingers, bei dem, wenn er gleichzeitig mit dem Apparat während der Arbeit des Fusses herabhängt, gleichfalls Verschiebung nicht in Betracht kommt. Während man ferner bei demselben Menschen im normalen Zustand jedesmal bei Arbeit des Fusses Zunahme der Blutfülle des Armes erhält, bekommt man nach Erschöpfung oder nach Erkrankung desselben Menschen, oder nach seiner Vergiftung z. B. durch Chloroform, jedesmal bei derselben Arbeit und bei derselben Lagerung des Apparates die umgekehrte Erscheinung, während doch entsprechende Verschiebungen des Armes bei so vielen Hunderten Personen nicht gerade immer dann in umgekehrter Weise eintreten könnten. Endlich erhalte ich bei sehr vielen Herzkranken zunächst immer eine negative Kurve bei Muskelarbeit, aber $^1/_2$ Stunde später, nachdem irgend eine wirksame therapeutische Massnahme vorgenommen worden ist, eine positive Kurve, und dasselbe an vielen aufeinander folgenden Tagen, so dass gleichfalls Versuchsfehler nicht in Betracht kommen können.

Die Untersuchungsmethode selbst ist also eine völlig sichergestellte, und lässt sich nach einiger Uebung sicher beherrschen, aber im einzelnen muss man sich aller möglichen Fehlerquellen immer bewusst bleiben, besonders bei den besonders schwierigen Fällen, die bisweilen dem Ungeübten zunächst einfach erscheinen und ihn zu Irrtümern veranlassen.

Sehr wichtig ist die gleichzeitige Registrierung der Atmung der Versuchspersonen, ohne die die Versuche völlig wertlos sind. Bei jeder tieferen Inspiration wird das Blut aus der Peripherie in verstärktem Masse zum Brustkorb hingesaugt, so dass infolgedessen eine ziemlich lange dauernde Senkung der Volumkurve des Arms eintritt. Bei unseren Untersuchungen sind daher nur solche Kurven benutzbar, bei denen die Atmung so ruhig blieb, dass eine eingetretene Aenderung der Kurve keinesfalls durch die Aenderung der Atmung zu erklären ist. Manche Personen sind nun geneigt, während der Fussarbeit, die mit einer gewissen Anstrengung ausgeführt werden muss, die Atmung zu vertiefen. Durch Belehrung und Anlernen der Betreffenden (im Notfall hilft es oft, die Atmung im Takt eines Metronoms ausführen zu lassen) kommt man auch dabei fast immer zu gutem Ergebnis, versucht es im Notfall auch in liegender Stellung des Patienten.

Wichtig ist, dass manche Patienten bei zu energischer Fussarbeit den Tonus der gesamten Muskulatur erhöhen und dies sich, trotz guter Lagerung des Armes, als Verschiebung des Armes geltend macht, die nach Ende der Arbeit wieder zurückgeht und eine positive Arbeitskurve vortäuschen kann. Der Erfahrene erkennt dies jedesmal sicher an dem zu steilen Anstieg und Abfall der Kurve und findet die wahren Verhältnisse, indem er den Patienten vorsichtiger und schwächer mit dem Fuss arbeiten lässt.



Bei vielen Personen gelingen die Versuche sofort, bei manchen ist erst ein Anlernen nötig, unter Umständen kommt man bei ihnen erst bei der zweiten Sitzung völlig ins Klare, besonders wenn sie bei der ersten Untersuchung zu unruhig und nervös waren, und bei einer kleinen Zahl, die nicht 10 pCt. erreicht, ist noch längere Mühe nötig, bei manchen von ihnen kommt man wegen zu grosser Unruhe, wegen Zitterns oder der Unfähigkeit, einigermassen gleichmässig zu atmen, überhaupt zu keinem sicheren Resultat, das sind aber nur verhältnismässig sehr wenige Personen. Immerhin wird man aus alledem erkennen, dass die Untersuchungsmethode nicht für das Sprechzimmer des praktischen Arztes geeignet ist, sondern, dass es besondere Untersuchungsstellen für diesen Zweck geben müsste, wie es solche für Elektrokardiographie und Röntgenuntersuchung gibt, in die wenigstens alle die Patienten geschickt werden, bei denen die Untersuchung mit der neuen Methode nicht sofort eindeutige Resultate ergibt.

Auf die elementaren technischen Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen. Dass man eine allmählich immer tiefer sinkende Kurve erhält, wenn entweder der Gummisack des Plethysmographen, oder der Gummi der Registrierapparate undicht geworden ist, dass bei zu grosser Abkühlung des im Apparate befindlichen Wassers Pulsverkleinerung und fast keine Volumänderungen eintreten und Aehnliches ist selbstverständlich.

Als letzten Punkt erwähne ich noch, dass bei Untersuchung bettlägeriger Personen die hier untersuchten Erscheinungen am Herzen durch die vollkommene vorhergehende Ruhe etwas verdeckt werden können, wenn die Veränderungen nicht sehr schwere sind, so dass man bei der Untersuchung zunächst Kurven erhält, die sich mehr den normalen nähern, als es der Beschaffenheit des Herzens entspricht. Erst nach mehrfacher Wiederholung der mehrere Sekunden dauernden Probemuskelarbeit machen sich dann die pathologischen Verhältnisse an den Kurven deutlicher bemerkbar.

Es empfiehlt sich daher, solche Kranke, wenn möglich, zunächst ausser Bett zu untersuchen, nachdem sie einen kleinen Spaziergang hinter sich haben, wenn das nicht schon zuviel für sie ist. Wenn die Kranken von ausserhalb ins Laboratorium kommen, ist durch diesen Weg schon die beste Vorbedingung gegeben, dass die pathologischen Verhältnisse des Herzens sich schon von Anfang an an der Kurve deutlich ausprägen. Ich halte diese erst verhältnismässig spät von mir gefundene Vorsichtsmassregel für sehr wichtig, da man sonst bisweilen erstaunt ist, bei dauernd bettlägerigen Herzkranken verhältnismässig geringfügige Aenderungen der Kurven zu finden.

Zum Schluss dieser Vorbemerkungen hebe ich nochmals hervor, dass man sich nicht davon abschrecken lassen darf, wenn man bisweilen bei der ersten Untersuchung von Herzkranken infolge ihrer Unruhe nicht zu ganz sicherem Resultat kommt, was ja immerhin nur bei einem geringen Prozentsatz der Fall ist. Schon bei der zweiten Sitzung bekomme ich in solchen Fällen meist die schönsten und eindeutigsten Kurven, und wenn man sich genug Mühe mit dem Einzelnen geben kann, wird man in allen Fällen zu günstigem Resultat kommen, wenn nicht gerade

sehr heftiges Zittern usw. vorliegt. (Nicht zu vergessen ist in solchen Fällen die erwähnte doppelte Untersuchung sowohl in sitzender, als in liegender Stellung des Patienten.)

Entsprechend dem Ausfall meiner erwähnten Untersuchungen an Hunderten von Fällen mit rein nervösen Störungen ist die nächstliegende Anwendung meiner neuen Untersuchungsmethode darin zu sehen, dass man organische Herzerkrankungen von den rein nervösen durch sie objektiv unterscheiden kann, da nur bei letzteren die Kurve völlig normal ausfällt.

Die auch bei dieser Unterscheidung anzuwendenden Vorsichtsmassregeln ergeben sich aus dem oben Gesagten. Ich schildere kurz den Gang der Untersuchung, unter Weglassung der elementaren Einzelheiten. Angenommen, es ergibt sich von Anfang an bei dem Untersuchten bei wiederholter Ausführung der Muskelarbeit jedesmal eine einwandsfreie normale Kurve, deren Form der Leser aus den Kurven 9b, 11b, 12b, 15 der hier publizierten Abbildungen auf Seite 366, 369, 371, 377 ersehen kann. (Ich füge hier ein, dass eine mehrfache Wiederholung jedes Versuchs selbstverständlich immer nötig ist, und zwar eine um so häufigere, je ungeübter der Untersucher ist.) Bei gesundem Herzen fällt bei Wiederholung der energischen Fussarbeit das Ansteigen der Kurve meist noch stärker aus, als zuvor, da, entsprechend meinen Ausführungen auf Seite 331 und 332, dann eine Ausspülung der in den Fussmuskeln vorhandenen geringen Menge von Ermüdungsstoffen stattgefunden hat, bei krankem Herzen, bei dem die pathologischen Erscheinungen an der Gefässreaktion nur leicht durch Ruhe verdeckt sind, vermindert sich die Höhe der Steigung der Kurve bei gleicher Anstrengung. Um sicher zu gehen, muss man in allen Fällen, ganz besonders, wenn keine Körperbewegung der Untersuchung vorausgegangen ist, aber auch in diesem Falle, die Versuchsperson eine geringe, dosierte, ermüdende Muskelarbeit ausführen lassen, die durch ein anderes Glied geleistet werden muss, als den bei der Probemuskelarbeit arbeitenden Fuss, damit dieser nicht etwa lokal ermüdet. Ich lasse zu diesem Zwecke, ohne dass der Patient aus den angelegten Apparaten befreit wird oder seine Stellung verändert, von ihm mit dem freien Arm etwa $^1/_2$—1 Minute lang fortgesetztes Armstossen nach seitwärts oder vorwärts ausführen und wiederhole nach einer Ruhepause von mindestens 5 Minuten den vorhergehenden Versuch mit Probemuskelarbeit des Fusses. (Sollte man im Laufe der Versuche Ermüdung des Fusses fürchten, so kann man den andern, frischen Fuss benutzen lassen.) Bei Gesunden wird auch nach dem Armstossen aus dem oben angeführten Grunde die Kurve nach dieser geringen Anstrengung des Armstosses eher besser, als vorher ansteigen. Bei Kranken aber tritt dann deutlich der vorher leicht verdeckte pathologische Zustand hervor.

Ich will das durch zwei Kurven illustrieren, bei denen ich wegen der Beschränkung der Anzahl der reproduzierten Kurven auch für die zuerst auftretenden Kurven solche wähle, die schon von leichterem, pathologischem Charakter sind, auf die ich später wieder zurückkomme.

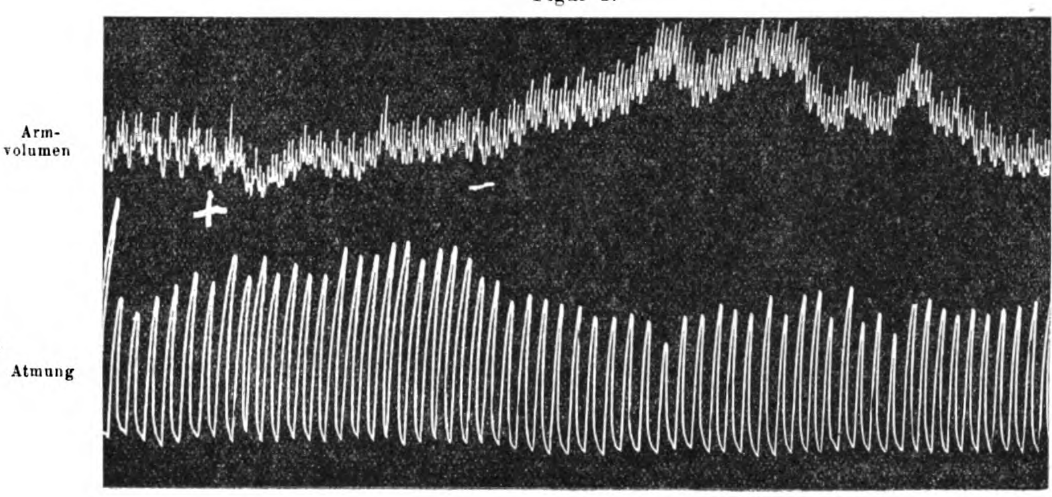
Bei allen reproduzierten Kurven ist die untere Kurve die der Atmung, die obere die des Armvolums, die Muskelarbeit des Fusses dauert stets



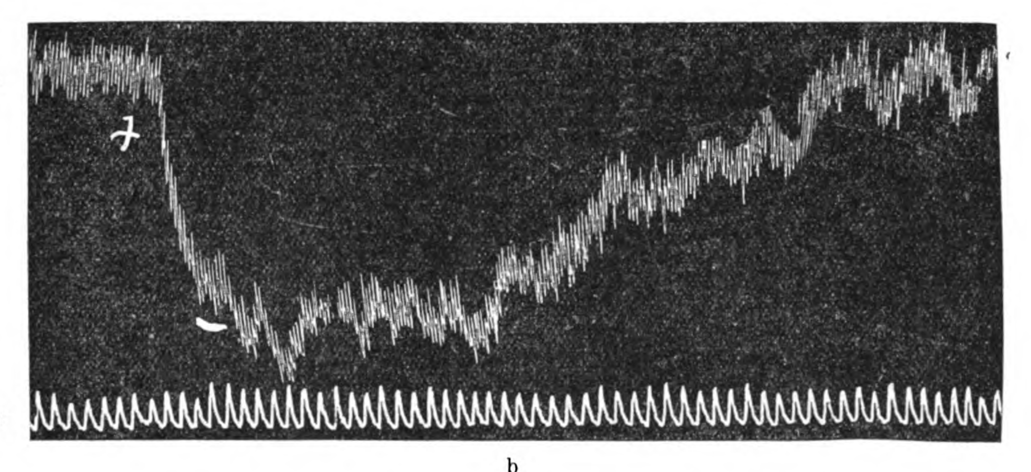
vom Zeichen + bis Zeichen —. Bei den Kurven entspricht durchschnittlich ein Weg von 10 cm Länge einer Zeit von 2 Minuten. Bei der Atmungskurve entspricht das Steigen der Inspiration.

Die in Figur 1a und 1b abgebildeten Kurven stammen von einem Fall von Aortitis luetica mit Vergrösserung des Herzens nach links, und es zeigte sich bei dem Patienten, der ausser Bett, aber ohne vorher-

Figur 1.



a



b

Fall von Aortitis luetica mit Vergrösserung des Herzens nach links.

Arbeitskurve:

a) Im frischen Zustand. b) Nach ermüdenden Armstossen von $^1/_2$ Min. Dauer.

gehende Körperbewegung untersucht wurde, zunächst mehrmals die in Fig. 1a reproduzierte Kurve, die zwar ein Ansteigen der Kurve infolge der Arbeit zeigt, bei der aber als besonders auffälliges Merkmal hervortritt, dass die Steigung nach Aufhören der Arbeit sich verstärkt weiter fortsetzt, um erst bedeutend später wieder zurückzugehen. (Vgl. damit die



normalen Kurven 9b, 11b, 12b, 14, 15.) Hiernach würde man nach den späteren Erörterungen zwar auf Hypertrophie des linken Ventrikels, aber auf eine suffiziente Herzfunktion schliessen müssen. Nachdem aber der Patient etwa $^1/_2-^3/_4$ Minute kräftiges Armstossen in schneller Folge ausgeführt hatte, zeigte sich bei der dann wiederholten Probearbeit des anderen Fusses die vollkommen negative Kurve von Fig. 1b, die sich dann dauernd immer wieder zeigte.

In diesem Falle genügte also nach der vorhergehenden völligen körperlichen Ruhe des Patienten auch bei der mehrmaligen, kurzen Ausführung der wenig anstrengenden Fussbewegung die Herzfunktion noch dazu, eine Arterialisierung des Blutes herbeizuführen, die hinreichte, das empfindliche Gefässzentrum in der Medulla reizlos zu ernähren, so dass dieses noch normal funktionierte und während der Muskelarbeit eine Erweiterung der peripheren Gefässe herbeiführte, und sich nur die, wie wir später sehen werden, nicht vom Gefässzentrum, sondern vom kranken Herzen direkt verursachte Veränderung der Form der positiven (aufsteigenden) Kurve zeigte.

Dagegen genügte schon die kurze, mehr anstrengende Arbeit des Armstossens, zu bewirken, dass das Blut nicht mehr genügend arterialisiert werden konnte und das darunter leidende Gefässzentrum die Reize in veränderter, umgekehrter Weise zu den Blutgefässen weiter gab, so dass eine negative Kurve erschien. Möglicherweise spielte auch das Hinzukommen der infolge des anstrengenden Armstossens aus den Muskeln ausgespülten Ermüdungsstoffe zu dem schon ungenügend arterialisierten Blute dabei eine Rolle, in jedem Falle tritt so deutlich die vorher leicht verdeckte Insuffizienz der Herzfunktion bei dem Patienten hervor.

Ein zweiter, etwas anderer Fall ist durch Figur 2 illustriert.

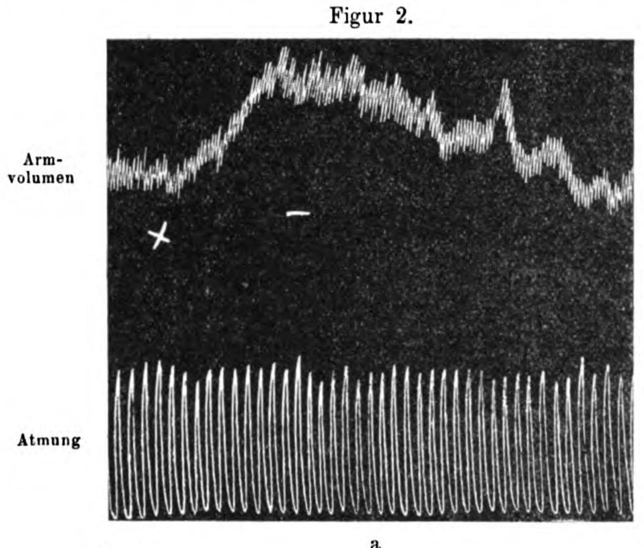
Bei diesem Falle von Aneurysma aortae, der gleichfalls zunächst ohne vorhergehende Bewegung, nach vollständiger Bettruhe, untersucht wurde, zeigte sich an allen Tagen bei schwacher, nicht sehr energischer Muskelarbeit des Fusses zunächst die Kurve von Fig. 2a, die sehr der normalen Kurve ähnelt, nur dass der Abstieg der Kurve nach Beendigung der Arbeit etwas zu langsam erfolgt, bei der normalen Kurve muss er ungefähr ebenso schnell vor sich gehen, wie der Aufstieg. (Es deutet dies auf venöse Stauung im grossen Kreislauf.) In diesem Falle zeigte sich schon bei energischerer Wiederholung der Fussarbeit die völlig anders aussehende Kurve von Fig. 2b. Hier ist die Kraft der vom Gefässzentrum ausgehenden gefässverengernden Impulse im Verhältnis zu der das Blut während der Arbeit mit verstärkter Kraft in die Peripherie werfenden Herzkraft nicht so stark geworden, wie in dem vorher besprochenen Falle, und daher tritt hier die Senkung der Kurve unter die Anfangshöhe nicht, wie in jenem Falle, sofort nach Beginn der Arbeit ein, sondern erst unmittelbar nach Beendigung der Arbeit, nachdem die das Blut in die Peripherie hinauswerfende Kraft sich verringert hat. Die Insuffizienz des Herzens war also auch in diesem Falle zunächst leicht verdeckt. Diese Vorsichtsmassregel ist also immer zu beachten.

Aber auch in den Fällen, in denen man schon von der ersten Probearbeit an eine negative Kurve erhält, darf man sich nicht ohne

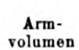


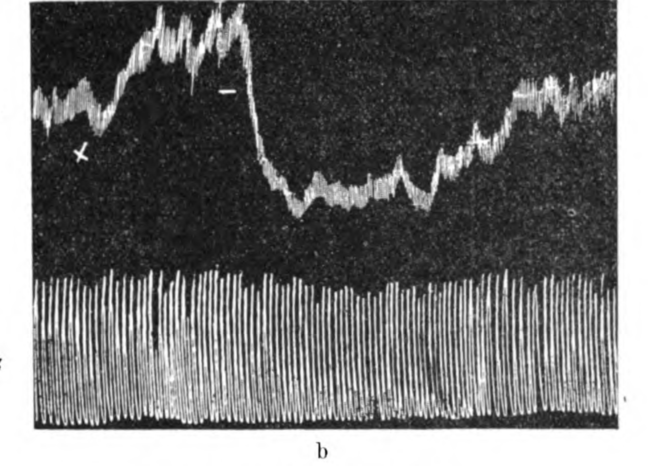
weiteres dabei beruhigen, sondern muss, wie oben (S. 336) erwähnt, daran denken, dass auch bei anderen Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes eine negative Kurve sich findet und muss dieses, besonders schwere Chlorose, ausschliessen. Endlich kann die negative Kurve noch das Ueberbleibsel einer früher vorhandenen Herzinsuffizienz sein, die jetzt gebessert ist, was man in der oben (S. 337) beschriebenen Weise

Figur 2.



a





b

Fall von Aneurysma aortae.

Arbeitskurve:

a) In frischem Zustand. b) Bei Wiederholung und kräftigerer Arbeit des Fusses.

durch Anwendung einer mehrstündigen Applikation von Eisbeuteln und dann wiederholte Untersuchung gleichfalls ausschliessen kann.

Erst bei Beachtung aller dieser Vorsichtsmassregeln kann man mit Sicherheit durch die objektive Kurve entscheiden, ob ein organisches Herzleiden vorliegt, oder eine Herzneurose.

Dass die negative Kurve bei Muskelarbeit keinesfalls durch direkte Herzwirkung, etwa durch Verminderung der aus dem Herzen ausgeworfenen Blutmenge erklärt werden kann, habe ich oben ausführlich erörtert und unter anderem auf Seite 330 erwähnt, dass diese negative Kurve bei jedem Menschen schon bei lokaler Ermüdung des Fusses eintritt, bei voller Frische des Herzens und bei nachweislicher gleichzeitiger Steigerung des Blutdrucks. Es ist unzweifelhaft eine umgekehrte Reaktion des Gefässzentrums, das in seiner Funktion durch die veränderte Zusammensetzung des Blutes geschädigt ist, die in der negativen Kurve zum Ausdruck kommt. Sie ist bei Berücksichtigung der erwähnten Vorsichtsmassregeln immer ein Zeichen dafür, dass das Herz bei dem betreffenden Zustand des Körpers nicht mehr zur Herbeiführung der genügenden Arterialisierung des Blutes hinreicht, wie das auch die erwähnte Beseitigung dieses Sinkens der Arbeitskurve durch Einatmung von Sauerstoff beweist.

In der Form und Ausdehnung der negativen Kurven bestehen grosse Unterschiede, deren nähere Untersuchung noch manchen Aufschluss geben wird. Die Grösse eines Kurvenausschlags nach der positiven oder negativen Seite kann man natürlich bei den verschiedenen Menschen nur mit starkem Vorbehalt oder gar nicht vergleichen, da sie bei einem Menschen, dessen dünner Arm das Plethysmographenrohr in geringerem Grade ausfüllt, geringer ausfallen muss, als bei einem anderen. Auch bei Vergleichen am selben Patienten in verschiedenen Sitzungen muss man dafür sorgen, dass der Arm beide Male bis zu demselben Punkte eingeführt wird, was an der Stellung der Ellbogenstütze annähernd sicher kontrolliert werden kann. Dass daneben das Wasser denselben Höhestand und die gleiche Temperatur haben muss, ist selbstverständlich. Wichtig sind ja hier nur die relativen Veränderungen am selben Menschen.

Die negative Kurve von Fig. 1b ist aussergewöhnlich stark sinkend, meist sind die Senkungen der Kurven nicht so stark. Es kommt im allgemeinen, wenn man nicht gerade die Wirkung einer therapeutischen Massnahme kontrollieren will, besonders auf die Qualität des Ausschlags der Kurve an, ob sie bei Muskelarbeit überhaupt ansteigt oder sinkt. Selbst ein vollkommenes Fehlen jedes Anstiegs bei kräftiger Arbeit ist schon darauf verdächtig, dass es ein Uebergangsstadium zur Entwickelung einer negativen Kurve darstellt. Man muss aber im Auge behalten, dass im allgemeinen solche Personen, die an Sport und kräftige Körperbewegung gewöhnt sind, eine stärkere Ausbildung der Normalkurve zeigen, als andere.

Ohne weiteres kann man aber die Länge einer negativen Kurve bei den verschiedenen Personen vergleichen, also die Dauer der Kontraktion der Gefässe nach Beendigung der Arbeit, die gleichfalls sehr verschieden sein kann. Bisweilen habe ich solche Nachwirkungen von 8—10 Minuten Dauer beobachtet, was natürlich auf besonders ungünstige Verhältnisse hindeutet. Welche Veränderungen eine negative Kurve durch die hinzukommende direkte Wirkung der normalen oder pathologisch veränderten Herztätigkeit erleiden kann (wie zum Beispiel an Fig. 2b zu ersehen ist), werde ich später erörtern. Die hier behandelte



negative Kurve für sich allein ist nur indirekt durch die pathologische Veränderung der Herzfunktion verursacht.

Es sind nur die schwersten Herzkrankheitsfälle, bei denen sich dauernd eine reine negative Kurve findet. Bei sehr vielen Fällen, und auch bei den schwersten im Stadium der Besserung, oder wenigstens eine Zeitlang nach Anwendung verschiedener therapeutischer Eingriffe, auf die ich später zu sprechen komme, zeigt sich zu Beginn der Untersuchung eine, wenn auch oft nur schwache positive Kurve, die entsprechend dem augenblicklichen Verhalten des Herzens schon bei der ersten, oder nach mehrfacher Wiederholung der Fussarbeit, oder erst nach ermüdendem Armstossen wieder allmählich in die negative Form übergeht. Zwei solche Beispiele waren in Fig. 1 und 2 illustriert. Gerade in solchen Fällen ist meines Erachtens die Anwendung meiner Untersuchungsmethode besonders wertvoll, da sie eine genaue objektive Kontrolle darüber ermöglicht, für welches Mass von Anstrengung das betreffende Herz in seinem jeweiligen Zustand noch suffizient ist, welches Mass von Muskelarbeit oder sonstiger Anstrengung ihm ohne Gefahr zugemutet werden darf. Das subjektive Befinden des Patienten oder andere Untersuchungsmethoden sind dafür bekanntlich durchaus nicht immer völlig massgebend.

Seit 2 Jahren hat es sich immer bewährt, auf diese Weise festzustellen, ob Herzkranke, denen erlaubt worden war, ausser Bett zu sein, dies vertrugen, ohne dass ihre Kurve wieder negativ wurde. Wenn ein Kranker einen Ausgang in die Stadt oder gar eine kleine Reise gemacht hatte, die zu viel für sein Herz war, war dies mit Sicherheit an der Veränderung seiner Kurve noch am nächsten Tage, oder auch längere Zeit hindurch zu erkennen, indem die Kurve, die infolge der Behandlung positiv geworden war, wieder völlig negativ wurde.

In derselben Weise konnte ich auch bei chronisch Herzkranken feststellen, welches Mass von grösserer Anstrengung, wie sie zum Beispiel der Beruf mit sich bringt, für ihr Herz noch unschädlich war, und für welche das Herz nicht genügte. Eine gewisse Rolle spielen dabei auch die Veränderungen der später zu besprechenden pathologischen Umformungen der positiven Kurve, die gleichfalls bei Ueberanstrengung verstärkt werden können, ohne dass es zunächst gleich zu einer negativen Kurve zu kommen braucht. Wie wertvoll es für Herzkranke, besonders im chronischen Stadium ist, genau zu wissen, für welches Mass von Anstrengungen ihr Herz noch suffizient ist, bedarf nicht der Erörterung.

Eine besondere Klasse von Herzen, bei denen ich in den meisten Fällen eine negative Kurve fand, ist noch erwähnenswert, weil sie eine gewisse Sonderstellung unter den insuffizienten Herzen einnehmen, nämlich die ausgesprochen kleinen Herzen. Bei acht von elf solchen Fällen fand ich eine negative Kurve schon bei Beginn der Versuche, und bei zwei anderen von ihnen hatte sich eine beträchtliche Hypertrophie des linken Ventrikels entwickelt, als deren Folge eine besondere Form der Kurve eintrat, die ich später besprechen werde. Eine von diesen Kurven ist in Fig. 3 auf Seite 352 reproduziert. Natürlich haben sich die Kranken mit kleinen Herzen, da der Zustand dauernd bestand,



mehr als die Kranken, die erst in späterer Zeit ein insuffizientes Herz erworben haben, an den ungünstigen Zustand gewöhnt, der daraus folgt, aber zweifellos befinden sich diese Personen immer in einem äusserst benachteiligten Zutand gegenüber den normalen Personen bei Vornahme von anstrengender Muskelarbeit, da sie sich von vornherein wie völlig Erschöpfte verhalten und sehr frühzeitig wegen Ermüdung die Arbeit aufgeben, oder nur mit einem unverhältnismässigen Aufwand von Energie ausführen können (s. Seite 333). Die in den zwei erwähnten Fällen vorhandene Hypertrophie des linken Ventrikels stellt zweifellos einen günstigen Vorgang dar, wie daraus hervorgeht, dass gerade diese Personen keine negative Kurve zeigten. Bei den Betreffenden blieb die positive Kurve sogar nach $^1/_2$stündigem Turnen erhalten, so dass nicht etwa die Insuffizienz des Herzens in der beschriebenen Weise nur verdeckt war, sondern die Herzen auch für diese Arbeit suffizient waren. Inwieweit die Möglichkeit einer solchen Ausbildung des Herzens auf die Fälle von kleinen Herzen im allgemeinen zutrifft, kann ich noch nicht beurteilen.

Schon vor 2 Jahren, nach Beginn meiner systematischen Untersuchungen von Herzkranken im Kriege, stellte ich fest, dass es bei diesen Untersuchungen durchaus nicht mit der einfachen Feststellung getan ist, ob sich bei Muskelarbeit des Kranken eine positive oder eine negative, umgekehrte Kurve ergibt, sondern dass auch die verschiedenen Formunterschiede der zunächst anscheinend normal ansteigenden Kurven beachtet werden müssen, da gerade sie direkt durch die pathologische Veränderung der Herzfunktion verursacht werden. Bei Ueberlegung, wie diese Kurven zustande kommen, kann kein Zweifel über die theoretische Möglichkeit eines solchen direkten Einflusses des Herzens auf die Form der Kurve bestehen.

Auf Seite 329 ff und 332 habe ich das Zusammenwirken der Tätigkeit des Herzens und der vom Gefässzentrum beeinflussten Weite der verschiedenen Gefässgebiete des Körpers ausführlich erörtert und dort zunächst die Wirkung der Gefässnerven dabei besonders hervorgehoben, da sie ganz allein das Zustandekommen der negativen Kurven verursacht. Es wurde dort festgestellt, dass nach meinen Untersuchungen bei jeder, auch lokaler, Muskelarbeit ein Zufluss einer grösseren Menge von Blut zu sämtlichen Muskeln des Rumpfes und der Glieder stattfindet, das unter verstärkter Herzaktion vom Herzen in die Peripherie geworfen wird, wobei das Herz diese vermehrte Blutmenge besonders aus den Bauchorganen schöpft, deren Gefässe sich gleichzeitig aktiv stark verengen (unter gleichzeitiger Verengerung der Gefässe der äusseren Kopfteile), während sich die Gefässe der äusseren Teile des übrigen Körpers (der Muskeln) gleichzeitig aktiv erweitern.

Auf diese Weise ergibt sich bei normaler Funktion der Gefässnerven während der Dauer der Muskelarbeit ein mehr oder weniger starkes Ansteigen der Volumkurve des Armes. Nach Aufhören der Muskelarbeit hört der während der Arbeit von der motorischen Rindenzone im Gehirn ausgehende und von den Gefässnerven vermittelte Reiz zur Erweiterung der Muskelgefässe und zur Verengerung der Bauchgefässe auf, ohne dass etwa dann ein umgekehrt wirkender Reiz zur Verenge-



rung der vorher erweiterten Muskelgefässe folgt. Der Rückfluss der grösseren Blutmenge, die sich während der Muskelarbeit in den Muskeln (unter dauernder Ersetzung durch frisches Blut) aufhält, die die im Ruhezustand in denselben Muskeln befindliche Blutmenge weit übertrifft, geschieht zur Wiederherstellung der Verhältnisse des Ruhezustands also nicht unter aktiver Beihilfe der Blutgefässe (abgesehen von gewissen pathologischen Ausnahmezuständen, auf die ich später zu sprechen komme), sondern unter ausschliesslicher Wirkung der Herztätigkeit und des Donders'schen Druckes in der Brusthöhle.

Es ist also klar, dass in diesen Fällen eine Störung des Rückflusses des überschiessenden Blutes von den Muskeln zum Herzen nur durch Störung dieser Kräfte verursacht werden kann.

Die hierbei zunächst in Frage kommende Störung, die bei Herzkrankheiten ausserordentlich häufig vorkommt, ist das Vorhandensein einer Stauung im venösen Teile des grossen Kreislaufs, sei es, dass bei Schwächung des ganzen Herzens das rechte Herz in verstärktem Masse geschwächt ist, oder dass die Schwächung der Funktion des linken Herzens zunächst eine Stauung im Lungenkreislauf und dann rückwirkend eine Stauung im venösen Teil des grossen Kreislaufs bewirkt hat.

Auf die Verhältnisse, die durch pathologische Veränderungen in den Lungen geschaffen werden, gehe ich hier nicht ein.

In allen diesen Fällen muss notwendigerweise eine Verlangsamung des Rückflusses der überschüssigen Blutmenge von den Muskeln zum rechten Herzen stattfinden, die während der Muskelarbeit unter Zusammenwirken der Herz- und Vasomotorentätigkeit zu den Muskeln geschafft worden war, und dies muss sich in einem flacheren Absteigen der während der Arbeit angestiegenen Volumkurve ausdrücken.

In der Tat fiel mir gleich nach Beginn meiner systematischen Herzuntersuchungen das häufige Vorkommen solcher Kurven, die ich als „träge Kurven" bezeichne, auf, und da ich unter den Tausenden von mir untersuchten Kranken aller Art nur bei Herzkranken diese Kurve fand, und zwar in besonderer Stärke bei Vergrösserung des Herzens nach rechts, ist die obige, sich von selbst ergebende Erklärung dieser Kurvenform wohl als völlig sicher anzunehmen. Es kommt noch hinzu, wie ich später zeigen werde, dass diese pathologische Form der Kurve in sehr kurzer Zeit in die normale Kurvenform umgewandelt werden kann, wenn man bei den betreffenden Kranken gewisse therapeutische Massnahmen vornimmt, die geeignet sind, die Stauung im venösen Teil des grossen Kreislaufs, wenigstens für einige Zeit, zu beseitigen.

Die Vorstellung, dass etwa eine krankhafte Veränderung der Gefässwände diese Kurvenform hervorrufen könnte, indem die Gefässe in solchem Zustand ihre Weite nur in träger Weise verändern könnten, ist völlig zurückzuweisen. Ich habe diese Kurve bei zahlreichen ganz jugendlichen Individuen gefunden, bei denen eine krankhafte Veränderung der Gefässwände irgend einer Art gar nicht in Betracht kommen konnte, und dann würde diese Kurvenform bei solcher Ursache keinesfalls in kurzer Zeit, eventuell in einigen Minuten, durch therapeutische Massnahmen in die normale Form gebracht werden können, da die



Veränderung der Gefässwände bestehen bleibt. Endlich habe ich bei zahlreichen Kranken, bei denen sicherlich solche Veränderungen der Gefässwände vorhanden waren, bei denen aber keine venöse Stauung bestand, diese träge Kurvenform nicht gefunden.

Auch an die Möglichkeit, dass, wie die negative Kurve, auch diese Kurvenform nur von einer Aenderung der vasomotorischen Innervation verursacht sei, kann nicht gedacht werden. Bei Gesunden, wie auch in den Fällen von „träger Kurve" tritt zwar bei Beginn der Arbeit immer eine aktive Erweiterung der Muskelgefässe ein, aber diese wird, wie erwähnt, keineswegs nach Ende der Arbeit von einer aktiven Verengerung derselben Gefässe abgelöst, deren Fortfall in den Fällen der trägen Kurve etwa den verlangsamten Abfall der Kurve erklären könnte. Wenn bei diesem ganzen Vorgange eine solche aktive Gefässverengerung nachfolgte, würde es auch bei Gesunden oft nachträglich zu einer Senkung der Kurve unter die Anfangshöhe kommen, was aber niemals der Fall ist, weil eben der nachträgliche Ausgleich der Blutverteilung nur durch die Wirkung der Herztätigkeit und den Donders'schen Druck im Brustkorb bewirkt wird. Physiologisch würde bei solcher Vorstellung ein neuer, besonderer Impuls vom Gefässzentrum aus erforderlich sein, wenn der bei Beginn der Muskelarbeit infolge der Erregung der motorischen Rindenzone hervorgerufene Reiz zur aktiven Erweiterung der Muskelgefässe nach Aufhören dieser Arbeit von einer gleichfalls aktiven Verengerung derselben Gefässe abgelöst werden sollte. Einen solchen Reiz beim Aufhören des Erregungszustandes der Hirnrinde nach Ende der Arbeit anzunehmen, liegt absolut kein Anlass vor, sondern das Natürliche dabei ist das blosse Verschwinden des Reizes zur aktiven Erweiterung der Muskelgefässe ohne weitere aktive Gefässveränderungen.

Auch das Normalwerden der trägen Kurve unmittelbar nach gewissen therapeutischen Massnahmen, die die Stauung im venösen System vermindern, oder beseitigen, zeigt, wie schon erwähnt, deutlich die Abhängigkeit der Trägheit des Abfallens der Kurve von diesen Verhältnissen. Es wäre eine völlig unbegründete Künstelei und stimmt in keiner Weise mit meinen Beobachtungen überein, zur Erklärung des trägen Abfalls der Kurve eine pathologische Funktion der Gefässnerven herbeiziehen zu wollen.

Wie gesagt tritt die träge Kurve in besonderer Stärke bei solchen Fällen auf, bei denen die venöse Stauung sich auch in Erweiterung des rechten Herzens im Röntgenbild und bei Perkussion kundgibt, besonders wichtig erscheint mir aber, dass träge Kurven schwächeren Grades sich auch in solchen Fällen zeigen, bei denen mit den anderen genannten Untersuchungsmethoden noch nichts davon zu erkennen ist, da die hier behandelte Untersuchung offenbar empfindlicher ist, als jene. Träge Kurven verschiedenen Grades sind in den Figg. 2a, 8a, 11a, 12a auf Seite 348, 361, 369, 371 hier abgebildet.

Sehr wichtig ist, dass man auch hinsichtlich der „trägen Kurve" im Auge behalten muss, dass jede während der Muskelarbeit ansteigende (positive), also auch eine träge Kurve dann eine



negative werden muss, wenn die Herzfunktion nicht mehr dazu genügt, zu bewirken, dass das Blut so weit arterialisiert wird, dass es zur reizlosen Ernährung der Gefässzentren im Gehirn genügt. Tritt dieser Fall bei Kranken mit träger Kurve ein, so erscheint eine negative Kurve, und es ist nicht mehr zu erkennen, ob vorher eine träge Kurve vorhanden war oder nicht. In der Dauer der Senkung der Kurve unter die Horizontale scheint kein davon abhängiger Unterschied zu bestehen, was ebenfalls zeigt, dass die träge Kurve nichts mit vasomotorischen Störungen zu tun hat, denn, wie oben erörtert, wird die negative Kurve, im Gegensatz zur trägen Kurve, ausschliesslich von der Störung der zentralen Gefässinnervation verursacht, ist also nur eine indirekte Folge der ungenügenden Herzfunktion.

Es hängt daher bisweilen von dem augenblicklichen Befinden des Herzens der Kranken ab, ob man eine träge Kurve oder eine negative Kurve bei der Muskelarbeit erhält, und bei derselben Sitzung kann zunächst eine träge und bei der 2. oder 3. Wiederholung der Muskelarbeit des Fusses eine negative Kurve eintreten, um dann dauernd bestehen zu bleiben. Solche verschiedene Kurven von denselben Patienten werden in den Figg. 1 und 2 auf Seite 343 und 345 abgebildet. Natürlich kann man bei allen diesen Patienten durch absichtliche Ermüdung (kräftiges Armstossen etwa $^1/_2$ Minute lang) die träge Kurve in eine negative verwandeln und kann aus der wachsenden Widerstandsfähigkeit gegen solche grössere Inanspruchnahme der Herzfunktion die fortschreitende Wirkung einer therapeutischen Behandlung des Leidens objektiv feststellen.

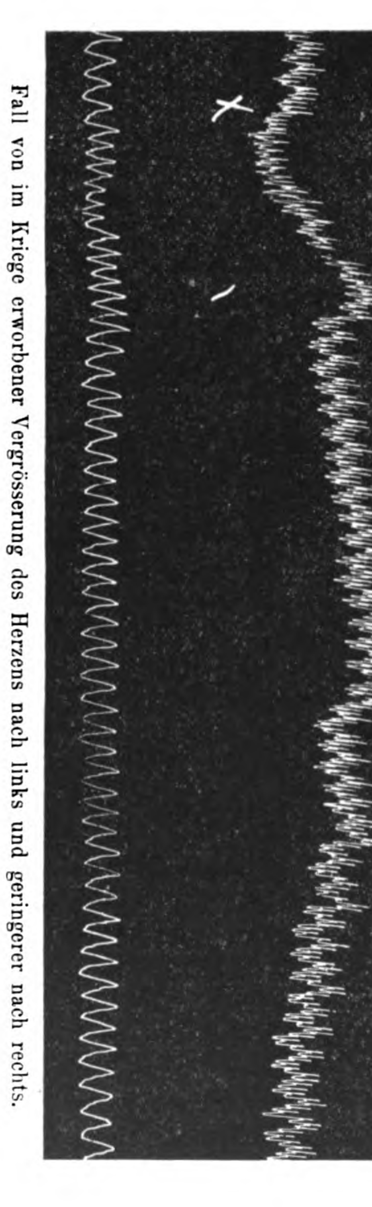
Ausser dieser „trägen" Kurve beobachtete ich seit 2 Jahren bei zahlreichen Herzkranken, und zwar ausschliesslich bei solchen, eine andere, gleichfalls sehr charakteristische Form der ansteigenden Kurve, die ich die „nachträglich ansteigende Kurve" nenne.

Im Gegensatz zu der trägen Kurve, die, wie aus den oben genannten Figuren zu ersehen ist, nach der Beendigung der Muskelarbeit nicht weiter ansteigt, sondern mehr oder weniger langsam wieder zur Anfangshöhe absinkt, steigt die in Frage stehende Kurve nach dem Ende der Muskelarbeit noch weiter an, ja in vielen Fällen kommt es erst dann zum Hauptteile der gesamten Steigung der Kurve, die beträchtliche Zeit über den Zeitpunkt der Beendigung der Muskelarbeit hinaus andauern kann. In den Figg. 8b, 14a auf Seite 361 und 374 sind Kurven dieser Art abgebildet. Als besonderes Beispiel gebe ich noch Fig. 3 und 4 bei (Seite 352), die beide von Fällen stammen, bei denen das Röntgenbild deutliche Vergrösserung des linken Herzens zeigte.

Fig. 3 stammt von einem der oben auf Seite 347 erwähnten Fälle von kleinem Herzen, bei denen sich Hypertrophie des linken Herzens entwickelt hat. Das Ansteigen der Kurve nach Beendigung der Muskelarbeit bei Zeichen — ist bedeutend stärker, als das während der Arbeit selbst und dauert sehr lange Zeit an, ehe die Kurve ziemlich prompt wieder zur Anfangshöhe absinkt. Absichtlich wähle ich hier eine Kurve, bei der die Atmung während der Dauer der Arbeit so stark vertieft wurde, dass eine Kurve davon beeinflusst werden muss. Diese Vertiefung der

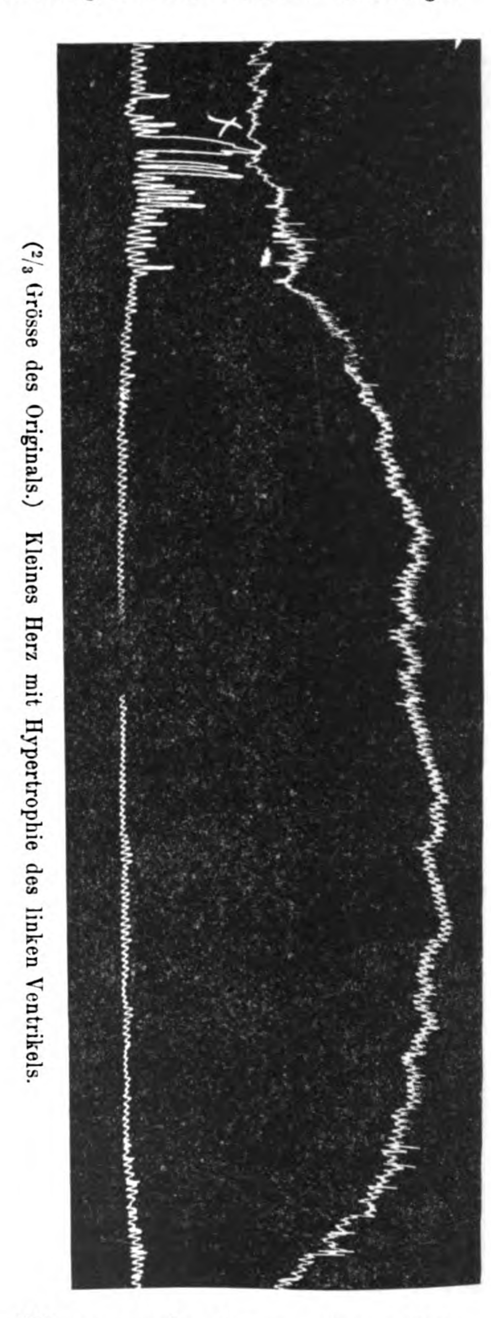


Atmung müsste für sich allein aber (wie man sich in jedem einzelnen Falle zur Sicherheit durch absichtliche Vertiefung der Atmung durch den Patienten ohne gleichzeitige Ausführung von Muskelarbeit überzeugen



Figur 4.

Fall von im Kriege erworbener Vergrösserung des Herzens nach links und geringerer nach rechts.



Figur 3.

($^2/_3$ Grösse des Originals.) Kleines Herz mit Hypertrophie des linken Ventrikels.

muss) eine Senkung der Kurve herbeiführen, wurde also in diesem Falle durch die anderen stärkeren Einflüsse, die ein Steigen der Kurve herbeiführten, überwunden und stellt daher kein fehlerhaftes Moment in dieser Kurve dar, die Steigung wäre bei gleichmässiger Atmung in dieser Zeit nur noch beträchtlicher ausgefallen. Zudem dauert die Wirkung einer

Atmungsänderung nicht annähernd so lange, als diese Kurve, sondern etwa nur so lange wie 5—10 Atemzüge. In solchen Fällen schadet also eine Veränderung der Atmung nach einer bestimmten Richtung hin nichts.

Einen anderen, schwächeren Typ der nachträglich ansteigenden Kurve zeigt Fig. 4, die von einem Fall stammt, bei dem neben einer Vergrösserung des linken Herzens gleichzeitig eine schwächere des rechten Herzens vorlag.

Das an der Kurve dieses Kranken und vieler anderer immer Wiederkehrende ist, dass nach Aufhören der Muskelarbeit nach leichter Senkung der Kurve ein für längere Zeit stetig fortschreitendes, wenn auch nicht sehr starkes weiteres Ansteigen der Kurve stattfindet, das die anfangs erreichte Höhe deutlich überschreitet und dann in der früher beschriebenen typisch trägen Weise wieder zur Anfangshöhe zurückkehrt.

Herr Dr. Rimbach, der um die Jahreswende 1915/16 meinen Untersuchungen auf seinen Wunsch 2 Wochen lang beiwohnte, machte mich darauf aufmerksam, dass das Auftreten der charakteristischen nachträglich ansteigenden Kurve mit dem Vorhandensein von Hypertrophie des linken Ventrikels zusammenzufallen und durch seine verstärkte Arbeitsleistung erklärt werden zu können scheine, und ich fand in der Tat bei Durchsicht meiner in den 17 vorhergehenden Monaten von mir aufgenommenen Kurven an Herzkranken, dass diese Kurvenform sich nur in solchen Fällen zeigte, so dass ein Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist.

Weniger einleuchtend ist es dagegen, zur Erklärung des nachträglichen Ansteigens der Kurven in der erwähnten Weise nur die Herzfunktion herbeizuziehen, denn dann müsste der hypertrophische linke Ventrikel nicht nur, im Gegensatz zum normalen, seine Arbeit längere Zeit über das Ende der Muskelarbeit des Fusses hinaus verlängern, sondern er müsste nach der Beendigung der Fussarbeit weit stärker zu arbeiten beginnen, als während der Fussarbeit selbst, was völlig unverständlich wäre.

Eingehende Prüfungen meines Kurvenmaterials und Untersuchungen der letzten 6 Monate haben mich zu der Ueberzeugung gebracht, dass diese Vorstellung keineswegs zu der Erklärung der nachträglich ansteigenden Kurve genügt, sondern, dass es sich hier um verwickeltere Verhältnisse handelt, die erst dann klar werden, wenn man das Zusammenwirken der beiden die Kurvenform bildenden Momente berücksichtigt, nämlich der Herzarbeit und der vom Gehirn ausgehenden Reize für die Gefässnerven.

Gegen die zunächst liegende Vorstellung, auf die zuerst R. Rimbach meine Aufmerksamkeit lenkte, dass die nachträglich ansteigende Kurve ausschliesslich die Folge der Hypertrophie des linken Ventrikels, also einer nach Beendigung der Muskelarbeit noch weiter sich verstärkenden Herzarbeit ist, spricht folgendes:

Zwar habe ich die nachträglich ansteigende Kurve nur in Fällen gefunden, bei denen Hypertrophie des linken Ventrikels vorlag, ebenso sicher habe ich aber auch Fälle von Hypertrophie des linken Ventrikels gefunden, bei denen es nicht zu einer nachträglich ansteigenden Kurve kommt, ohne dass es dann, wie bei der trägen Kurve, zu einer rein negativen Kurve käme. Auf die Kurven, die ich hier meine, komme ich später ausführlich zu sprechen, und ihre einzig



mögliche Erklärung zeigt deutlich, dass es sich bei der nachträglich ansteigenden Kurve keinesfalls darum handeln kann, dass die Wirkung des linken Ventrikels, durch die das Blut in die Peripherie geworfen wird, nach Beendigung der Muskelarbeit eine noch stärkere wird, als während der Ausführung der Muskelarbeit, und das allein könnte es erklären, wenn allein durch Herzarbeit die Kurve nachträglich noch stärker ansteigt. Die ganze Vorstellung, dass der hypertrophierte linke Ventrikel nach dem Ende der Fussarbeit, auch nach länger dauernder, energischer Muskelarbeit, plötzlich mit viel grösserer Kraft zu arbeiten beginnt, als während der Arbeit, während deren Dauer diese Wirkung besonders erforderlich wäre, ist unnatürlich, während gegen die Vorstellung, dass die Arbeit des hypertrophischen linken Ventrikels nach Beendigung der energischen Muskelarbeit des Fusses in abgeschwächter Stärke, die aber die Stärke seiner Arbeit im Ruhezustand noch übertrifft, einige Zeit weiter andauert, nicht viel einzuwenden sein wird.

Wenn die nach dem Ende der Arbeit weiter verstärkte Herztätigkeit allein die nachträglich ansteigende Kurve herbeiführte, müsste es, solange überhaupt eine ansteigende Kurve in den Fällen von Hypertrophie des linken Ventrikels sich zeigte, immer zu nachträglich ansteigender Kurve kommen, was keineswegs der Fall ist, wie schon erwähnt.

Meine Ansicht über diese Verhältnisse ist die folgende, die auch von den auf den nächsten Seiten besprochenen Kurven bestätigt wird. Der hypertrophierte linke Ventrikel arbeitet nach dem Ende einer energischen Muskelarbeit des Fusses (wenn die Muskelarbeit nur in schwacher Weise ausgeführt wird, brauchen die Erscheinungen bei frischem Zustand des Patienten nicht immer hervorzutreten, wie in Fig. 2a zu sehen) im Gegensatz zum normalen linken Ventrikel noch einige Zeit in abgeschwächter Weise, aber gegen den Ruhezustand noch verstärkt fort, woraus allein aber noch keine nachträglich ansteigende Kurve resultieren würde. Nun entwickelt sich bekanntlich die Hypertrophie des linken Ventrikels zur Ausgleichung einer Insuffizienz des Herzens. Diese Insuffizienz macht sich nun bei diesen Herzen fast immer in der Weise noch geltend, dass vom Gefässzentrum aus mehr oder wenig stark und lang dauernde Reize zur umgekehrten Reaktion, also zur Verengerung der Muskelgefässe, während der energischen Muskelarbeit ausgehen. Da aber das Blut von dem hypertrophischen linken Ventrikel mit gesteigerter Kraft in die Peripherie geworfen wird, vermögen in gewissen Fällen die sich (infolge des durch die Vasomotoren vermittelten Reizes) verengenden Muskelgefässe diesem Druck nicht zu widerstehen, werden passiv ausgedehnt, und es kommt zu einem Ansteigen der Kurve zunächst während der Dauer der Arbeit. Auf der Kurve drücken sich diese Verhältnisse fast immer dadurch deutlich aus, dass es vor dem Ansteigen der Kurve unmittelbar bei Beginn der Muskelarbeit zuerst zu einer, bisweilen nicht unbeträchtlichen Senkung der Kurve vor der Steigung kommt, da offenbar der durch die Gefässnerven vermittelte Reiz sich an den Gefässen schon geltend machen kann, ehe die aus dem linken Ventrikel herausgeworfene vermehrte Blutmenge in die Peripherie gelangt (siehe Figg. 1a, 2b und besonders 4 und 5). Die weitere Formung

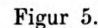
der Kurve hängt nun ganz davon ab, wie lange der die Muskelgefässe verengende Reiz vom Gefässzentrum aus anhält.

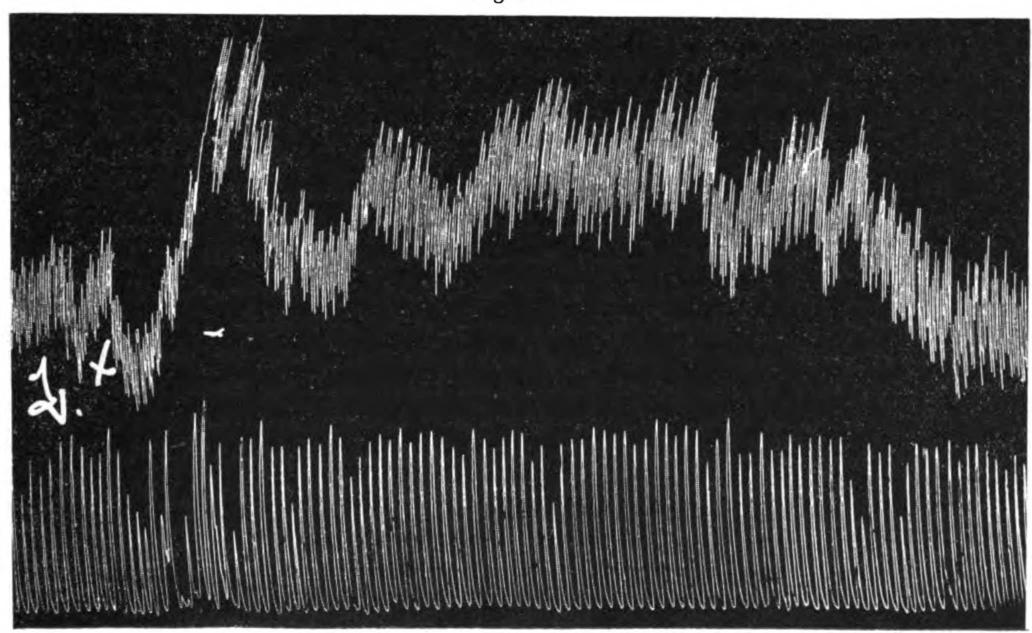
Dass die Dauer eines solchen Reizes je nach den vorliegenden pathologischen Verhältnissen ganz verschieden lang sein kann, habe ich schon oben auf Seite 346 erörtert. Der Reiz kann mit Beendigung der Muskelarbeit aufhören und sie auch bis zu 10 Minuten überdauern.

Am häufigsten ist es, dass der Reiz mit Beendigung der Muskelarbeit verschwindet, und in diesen Fällen muss es dann bei vorhandener Hypertrophie des linken Ventrikels zu einem nachträglichen Ansteigen der Kurve kommen, da dieser Ventrikel noch einige Zeit nach Beendigung der Muskelarbeit, wenn auch schwächer als während der Arbeit selbst, verstärkt weiter arbeitet. Obwohl die das Blut in die Peripherie werfende Kraft dann schwächer ist, als während der Arbeit selbst, fehlt dann doch die ihr entgegenwirkende Kraft der sich verengenden Muskelgefässe, die vorher von der Herzkraft überwunden werden musste, und es kommt daher zu einem nachträglichen Ansteigen der Kurve, die dann wieder zur Anfangshöhe absinkt, wenn die Tätigkeit des linken Ventrikels wieder die normale des Ruhezustandes wird.

Bei den meisten nachträglich ansteigenden Kurven, wie zum Beispiel bei den Kurven 3 und besonders 4 drücken sich diese Verhältnisse dadurch deutlich aus, dass auch nach Beendigung der Muskelarbeit die Kurve zunächst leicht, und oft auch ziemlich stark absinkt, bevor sie ihr nachträgliches Ansteigen beginnt.

Ein besonders deutliches Beispiel dafür zeigt auch die Kurve von Fig. 5, die im Charakter vollkommen der Kurve von Fig. 4 gleicht und von einem Fall von Aneurysma aortae mit Hypertrophie des linken Ventrikels stammt.


Figur 5.



Aneurysma aortae mit Hypertrophie des linken Ventrikels.



Diese 2. Kurvensenkung erklärt sich ungezwungen dadurch, dass in diesen Fällen die Verminderung der Stärke der Aktionskraft des linken Ventrikels bei Beendigung der Muskelkraft etwas eher eintritt, als das Aufhören des vom Gefässzentrum zu den Muskelgefässen verlaufenden Reizes zur Verengerung, so dass zunächst die Verminderung der Leistung des linken Ventrikels an den Kurven deutlich wird und dann das Nachlassen der Gefässverengerung.

Ist die relative Insuffizienz des Herzens, das heisst in diesem Falle die durch die Herzfunktion erreichte Arterialisierung des Blutes, eine schlechtere als in den eben erörterten Fällen, so dauert der vom Gehirn zu den Gefässen verlaufende Reiz zur Verengerung entsprechend länger als die Muskelarbeit selbst dauert. Es erscheinen dann bei hypertrophiertem linken Ventrikel Kurvenformen, wie sie in Fig. 2b, Seite 345 (Aneurysma aortae) und in der nebenstehenden Fig. 6 (Aortitis luetica) abgebildet sind, bei denen Hypertrophie des linken Ventrikels vorlag.

Bei dieser charakteristischen Kurvenform, die ich bei vielen Patienten gefunden habe, steigt die Kurve nach kurzer vorausgehender Senkung (die in Fig. 6 nur schwächer, in Fig. 2b stärker angedeutet ist) während der Dauer der Muskelarbeit an, beginnt dann sofort nach dem Ende der Arbeit zu sinken, sinkt bis weit unter die Anfangshöhe und steigt dann allmählich wieder zur Anfangshöhe an. Der vom Gefässzentrum zu den Muskelgefässen verlaufende Reiz zur Verengerung dauert in diesen Fällen vom Beginn der Muskelarbeit an bis weit über die Beendigung der Arbeit hinaus und würde, wenn er allein auf die Kurve wirkte, vom Beginn der Arbeit an zu einer lang dauernden Senkung der Kurve führen. Da aber infolge der Hypertrophie des linken Ventrikels das Blut während der Muskelarbeit mit gesteigerter Kraft in die Peripherie geworfen wird, wird während dieser Zeit infolge passiver Ausdehnung der Gefässe ein Ansteigen der Kurve bewirkt. Nach dem Ende der Arbeit vermindert sich die Arbeitskraft des Ventrikels, wenn sie auch noch einige Zeit stärker bleibt, als im Ruhezustand, sie ist aber nicht mehr imstande, die Tendenz der Muskelgefässe zur Verengerung zu überwinden, und daher beginnt die Kurve nach dem Ende der Arbeit zu sinken und sinkt, der Dauer des gefässverengernden Reizes entsprechend, bis tief unter die Anfangshöhe.

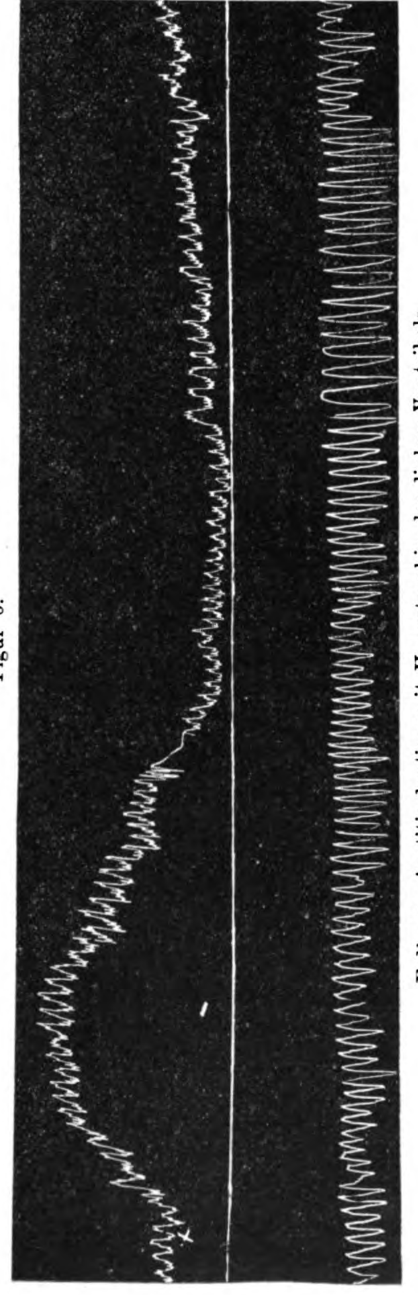
Diese häufig auftretende, charakteristische Kurvenform ist wieder ein Beweis dafür, dass die Arbeitskraft des hypertrophierten linken Ventrikels nach der Beendigung der Muskelarbeit keinesfalls stärker wird, als sie während der Dauer der Arbeit selbst war, denn bei dieser Vorstellung wäre es in solchen Fällen ganz unverständlich, warum es nicht zu einer nachträglich ansteigenden Kurve kommt, denn der gefässverengernde Reiz kann nach Beendigung der Arbeit keinesfalls stärker werden, als während der Arbeit, und eiue verstärkte Ventrikeltätigkeit müsste dann ein Steigen der Kurve herbeiführen.

Viel seltener als die eben erörterte Kurvenform fand ich bei Hypertrophie des linken Ventrikels die in Fig. 7 abgebildete.

Es handelte sich hier um einen Fall von Aorteninsuffizienz mit Hypertrophie des linken Ventrikels.

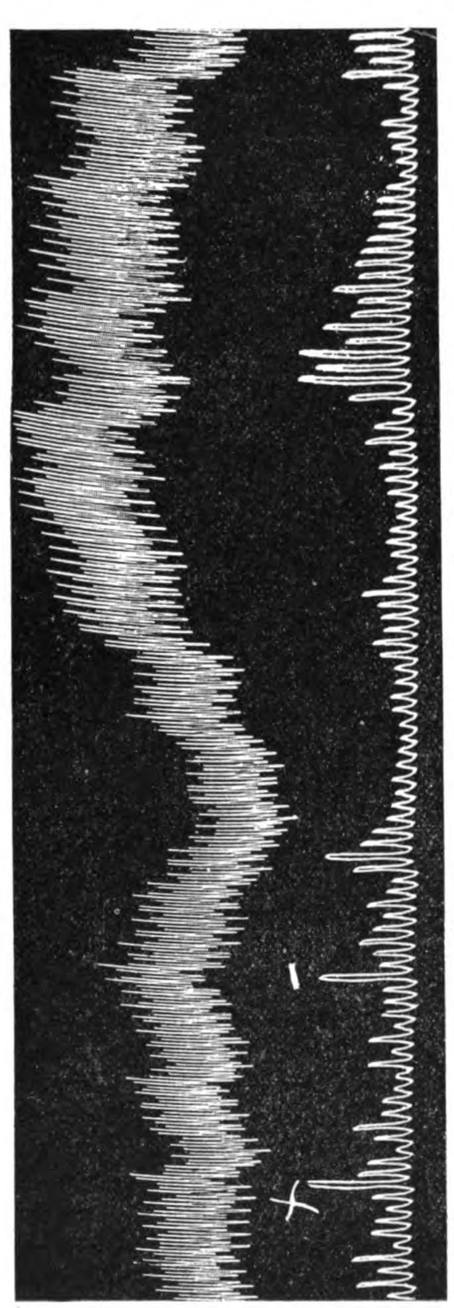


Die Kurve ist deshalb für meine oben erörterte Erklärung des Zustandekommens der nachträglich ansteigenden Kurve wichtig, weil das Zusammenwirken der Herzarbeit und der Gefässinnervation hier wieder auf etwas andere Art deutlich wird und meine Ansicht bestätigt.



Figur 6.

Fall von Aortitis luetica mit Hypertrophie des linken Ventrikels.



Figur 7.

Fall von Aorteninsuffizienz mit Hypertrophie des linken Ventrikels.

In diesem Falle ist genau zu erkennen, dass die Dauer der Gefässkontraktion die Dauer der Muskelarbeit fast um die gleiche Zeit überdauert. Znnächst bei Beginn der Arbeit macht sich durch kurze Senkung

der Kurve die Gefässkontraktion schon leicht bemerkbar, wird dann während der Arbeit durch die Herzarbeit in geringem Grade überwunden und gewinnt dann nach der Verringerung der verstärkten Herzarbeit nach Beendigung der Arbeit wieder das Uebergewicht über die in schwächerer Weise verstärkt weiter arbeitende Herzkraft, bis dann der Reiz zur Kontraktion der Gefässe erlischt, und die gegenüber den Verhältnissen im Ruhezustand immer noch verstärkte Herzaktion, die jetzt durch keine Gefässverengerung mehr in ihrer Wirkung auf die Peripherie gehindert wird, sich in stärkerer Steigung der Kurve ausdrückt, die mit dem Nachlassen dieser verstärkten Herztätigkeit wieder zur Anfangshöhe zurückkehrt.

Alle diese und ähnliche Variationen der Kurvenformen bei Fällen mit hypertrophischem linken Ventrikel lassen sich auf die von mir angegebene Weise erklären, keineswegs aber durch die Annahme, dass sie nur durch die Verstärkung der Herzfunktion verursacht seien.

Es wäre aber auch falsch, so weit zu gehen, diese Kurven und die erwähnte typische, nachträglich ansteigende Kurve ausschliesslich durch Störungen der Funktion des Gefässzentrums erklären zu wollen, so dass also das nachträgliche Ansteigen der Kurve etwa nur die Folge einer über das normale Mass hinaus fortgesetzten und nach Ende der Muskelarbeit sich noch weiter verstärkenden aktiven Gefässerweiterung der peripheren Gefässe sei.

Dagegen spricht schon, dass ich bei den verschiedenen anderen Arten von Störungen der Gefässzentren, die nicht durch Herzkrankheit, sondern durch Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch Vergiftungen, Infektions- oder Stoffwechselerkrankungen, oder durch Commotio cerebri verursacht werden, niemals eine ähnliche Kurve beobachtet habe, sondern gerade nur bei Hypertrophie des linken Ventrikels.

Ebenso spricht dagegen die fortlaufende Messung der Veränderungen des Blutdrucks neben der gleichzeitigen Volummessung während dieses ganzen Vorgangs nach der Methode, die ich im Archiv f. Anat. u. Physiol., 1913, behandelt habe.

Es zeigt sich dabei, dass in den Fällen von nachträglich ansteigender Kurve die Blutdrucksteigerung, die während der Ausführung der Muskelarbeit eintritt, das Ende dieser Arbeit oft sehr bedeutende Zeit überdauert, entsprechend dem nachträglichen Ansteigen der Kurve. Es deutet dies im allgemeinen auf eine Verlängerung der verstärkten Herzaktion, während dann, wenn das nachträgliche Ansteigen der Kurve nur von einer aktiven Erweiterung der peripheren Gefässe herrührte, eine solche Blutdrucksteigerung nicht zu erwarten wäre. Allerdings sind Folgerungen aus dem Verhalten des Blutdrucks bei diesen Verhältnissen nur mit Vorsicht zu ziehen, da sich die Bauchgefässe immer entgegengesetzt verhalten, wie die äusseren Gefässe, und wir haben gesehen, dass vasomotorische Einflüsse die Wirkung der Herzkraft sehr oft überwinden können, denn wenn es z. B. bei schlechter Herzbeschaffenheit zur Kurvensenkung während der Muskelarbeit kommt, so ist das, wie wir gesehen haben, die Folge der starken peripheren Gefäss-

kontraktion, die die während der Arbeit auch in diesen Fällen gesteigerte Herzfunktion bei ihrer Wirkung auf die Peripherie überwindet.

Man kann daher überhaupt aus Blutdruckmessung allein ohne gleichzeitige Aufnahme des nach meiner Methode registrierten Darmvolumens bei Herzkranken durchaus nicht immer bestimmte Schlüsse auf die Herzfunktion ziehen.

Unter gewissen Umständen kann es auch bei Fällen mit Hypertrophie des linken Ventrikels zu einer „trägen Kurve“ kommen, was sich nach dem Obigen leicht erklärt. Zunächst kann das der Fall sein, wenn die völlig frische Versuchsperson die Muskelarbeit nicht mit der nötigen Energie, sondern nur schwach ausführt, wie wir es oben in Fig. 2a sahen. Hier ist die Herzfunktion noch so gut, dass im Ruhezustand und bei erstmaliger, schwacher Ausführung der Muskelarbeit die Arterialisierung des Blutes noch genügend ist, und deshalb noch keine Reize zur Verengerung der Muskelgefässe vom Gefässzentrum ausgehen. Es macht sich daher nach dem Ende der Arbeit nur die Herzarbeit geltend, die noch einige Zeit nach dem Ende der Arbeit verstärkt bleibt, erst ganz allmählich abklingt und daher einen trägen Abfall der Kurve bewirkt.

Sowie dann bei diesem Falle an jedem Untersuchungstag die Arbeit einige Male wiederholt und kräftiger ausgeführt wurde, genügte das Herz zur hinreichenden Arterialisierung des Blutes nicht mehr, und vom Gehirn wurden die Reize zur Gefässverengerung ausgelöst, die regelmässig zu der Kurvenform von Fig. 2b (Seite 345) führten.

Die Verwechselung solcher träger Kurven mit den früher beschriebenen trägen Kurven bei venöser Stauung, bei der der Abfluss des Blutes von der Peripherie zum Herzen wegen der Ueberfüllung des grossen venösen Kreislaufteiles mit Blut gehindert ist, scheint zunächst sehr nahe zu liegen, ist aber zu vermeiden. Bei venöser Stauung ohne Hypertrophie des linken Ventrikels kommt es immer nur zu einer träg abfallenden, oder bei eintretender Insuffizienz zu reiner negativer Kurve. Bei Hypertrophie des linken Ventrikels kann es auch zu einer trägen Kurve kommen, dies ist aber immer nur ein vorübergehender Zustand, der mehr oder weniger leicht in eine der beschriebenen Kurven übergeht, die für Hypertrophie des linken Ventrikels charakteristisch sind und bei reiner venöser Stauung nicht vorkommen. Man muss also bei einer trägen Kurve, die man im frischen Zustand des Patienten findet, immer auch die Untersuchung nach einer experimentell etwa durch kräftiges Armstossen herbeigeführten leichten Ermüdung des Patienten wiederholen, eventuell auch nach der experimentellen Ermüdung eine Ruhepause von 15 Minuten vor der folgenden Untersuchung einschieben und die Untersuchung sowohl im Sitzen, als im Liegen ausführen. Man wird dann immer, besonders wenn man an verschiedenen Tagen untersucht, bei Hypertrophie des linken Ventrikels die dafür charakteristischen Kurven eintreten sehen, fast immer ergibt sich das schon bei der ersten Untersuchung. (Ausserdem wird man bei der infolge venöser Stauung trägen Kurve keine das Ende der Arbeit beträchtlich überdauernde Blutdrucksteigerung finden.)

Natürlich besteht in sehr vielen Fällen neben der Hypertrophie des linken Ventrikels auch eine venöse Stauung im grossen Kreislauf, so dass eine solche Unterscheidung ganz hinfällig ist. Mit Sicherheit kann man wohl das gleichzeitige Bestehen einer venösen Stauung neben einer Hypertrophie des linken Ventrikels dann ausschliessen, wenn die nachträglich ansteigende Kurve im Verhältnis zur Höhe des Anstiegs schnell wieder zur Anfangshöhe absinkt, also der Rückfluss des Blutes von der Peripherie zum Herzen prompt von statten geht, wie das z. B. in Fig. 3 auf Seite 352 der Fall ist. In den Fällen, in denen der Abfall der Kurve sehr träge stattfindet, wie z. B. in Fig. 4 auf Seite 352, ist zwar festzustellen, ob eine Hypertrophie neben der venösen Stauung vorliegt, nicht aber ist die Entscheidung möglich, ob der träge Abfall eine Folge des sehr allmählichen Abklingens der gesteigerten Herzaffektion ist oder einer daneben bestehenden venösen Stauung, wenn man nicht die fortlaufende Blutdruckmessung und andere Untersuchungsarten zu Hilfe nehmen will. Meist wird wohl beides die Ursache sein.

Leichter verständlich werden alle diese Anschauungen durch ein weiteres Beispiel werden.

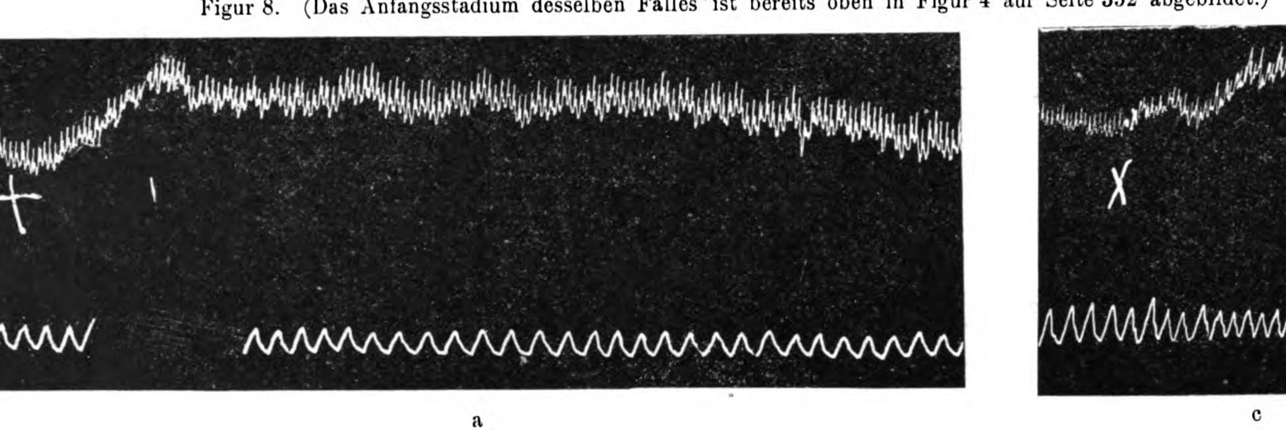
In Fig. 8 gebe ich ein Beispiel für die wechselnden charakteristischen Kurvenformen bei der Behandlung und Besserung eines Patienten mit im Kriege erworbener Hypertrophie des linken Ventrikels, bei der es auch zeitweilig zu träg abfallender Kurve kam. Die anfangs bei dem Patienten auftretende Kurve ist schon oben in Fig. 4 (Seite 352) abgebildet. Der Fall gehört offenbar in der Beziehung zu den leichteren, als es auch bei Ermüdung nicht zu dem Sinken der Kurve unter die Anfangshöhe kam, wie in den entsprechenden Fällen von Figg. 1b, 2b, 6, 7. Nach mehrmaliger Anwendung einer therapeutischen Massnahme, auf die ich später zurückkomme, erschien hei Muskelarbeit anstatt der deutlich nachträglich ansteigenden Kurve von Fig. 4 regelmässig die Kurve von Fig. 8a, eine träg abfallende Kurve, bei der das nachträgliche Ansteigen verschwunden ist.

Das Fortfallen des nachträglichen Anstiegs der Kurve kann einerseits daher kommen, dass nach der Besserung der Arterialisierung des Blutes infolge der therapeutischen Massnahmen der vorher während der Dauer der Muskelarbeit auf die Muskelgefässe wirkende Reiz zur Verengerung jetzt nicht mehr wirkt. Es fällt dann auch die Ursache zur nachträglichen Steigerung fort, die in Fig. 4 darin lag, dass der Reiz zur Gefässverengerung beim Ende der Arbeit aufhörte und die noch einige Zeit verstärkt fortwirkende Herztätigkeit die sich nicht mehr verengenden Gefässe stärker anfüllen konnte. Andererseits ist infolge dieser Wirkung der Behandlung auch die vorher nötige übermässige Verstärkung der Herztätigkeit, die nach Ende der Arbeit einige Zeit noch in verstärkter Weise nachwirkte und die in enger Beziehung zu der eintretenden Gefässverengerung steht, so stark vermindert worden, dass es nicht mehr zum nachträglichen Ansteigen der Kurve kommt.

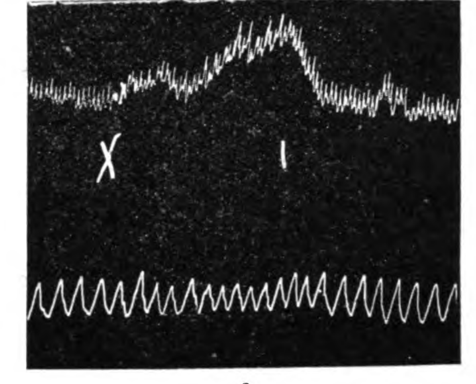
Sicherlich liegen in solchen Fällen beide Ursachen vor, denn es ist meine Ueberzeugung, wie ich später noch erörtern werde, dass die in



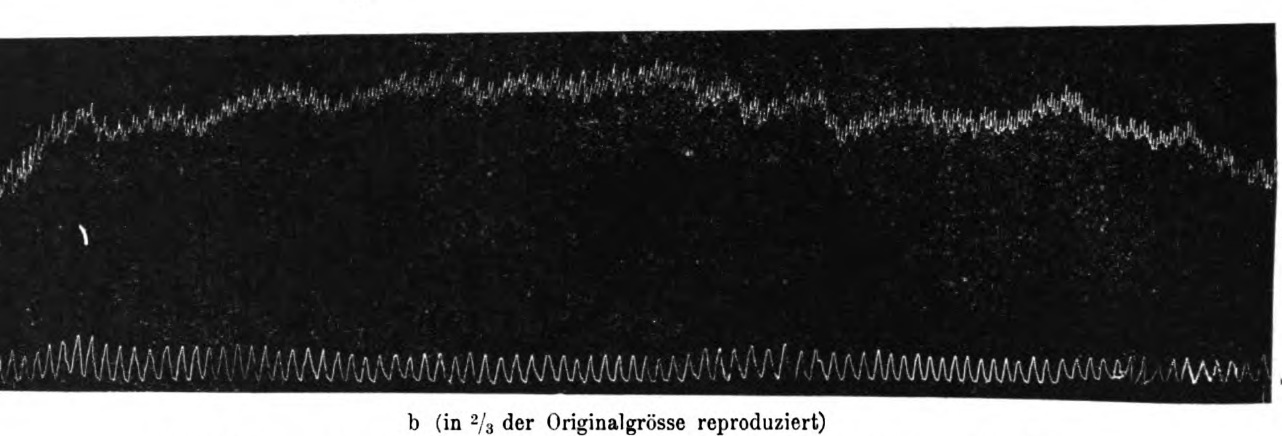
Figur 8. (Das Anfangsstadium desselben Falles ist bereits oben in Figur 4 auf Seite 352 abgebildet.)



a



c



b (in $^2/_3$ der Originalgrösse reproduziert)

Im Kriege erworbene Vergrösserung des Herzens nach links und geringere nach rechts.

a) Nach mehrmaliger Behandlung mit Saug-Druck-Bauchmassage nach F. Kirchberg. — b) Unmittelbar nach a aufgenommen mit dazwischen liegender experimenteller Ermüdung des Patienten durch 1 Minute Armstossen. — c) Nach längerer Behandlung.

diesen Fällen über das normale Mass hinaus gesteigerte Herzaktion, ja selbst die Entwickelung der ihr zugrunde liegenden und auch aus ihr hervorgehenden Hypertrophie des linken Ventrikels, ausser mit anderen Umständen, innig mit der pathologisch während der Muskelarbeit eintretenden Verengerung der Muskelgefässe zusammenhängt, die von ihr überwunden werden muss. Wenn nun infolge von therapeutischen Massnahmen diese pathologische Gefässverengerung fortfällt, ist auch diese Verstärkung der Herzaktion nicht mehr nötig, und damit verschwindet auch die das Ende der Arbeit überdauernde Verstärkung der Herztätigkeit mehr oder weniger.

In dem Falle von Fig. 8 bestand nun zweifellos neben der Hypertrophie des linken Ventrikels eine geringe venöse Stauung im grossen Kreislauf, auf deren Rechnung mindestens ein grosser Teil des trägen Abfalls der Kurve kommt. Dass übrigens nach der kurzen Behandlungsdauer von nur einigen Tagen die Besserung, die in Kurve 8a im Gegensatz zur ersten Kurve von Fig. 4 sich ausdrückt, durch zu grosse Anstrengung leicht wieder ins Gegenteil verkehrt werden kann, zeigt die Kurve 8b (Seite 361 unten), die wenige Minuten nach der Aufnahme von Kurve 8a sich zeigte, nachdem der Patient absichtlich durch kräftiges Armstossen von 1 Minute Dauer ziemlich stark ermüdet worden war. (Die Kurve ist auf $^2/_3$ der Originalgrösse verkleinert.) Offenbar ist hier das gegenüber der Kurve 4 bedeutend verlängerte nachträgliche Ansteigen der Kurve und ihr verlangsamtes Absinken der Beweis dafür, dass die damals schon vorhandenen übeln Verhältnisse in diesem Augenblick wieder in verstärktem Masse wirksam sind. Infolge der Ueberanstrengung ist vorübergehend der Kohlensäuregehalt des Blutes so gewachsen, dass das Gefässzentrum gereizt wird, von dort während der Muskelarbeit starke Reize zu den Muskelgefässen zur Gefässverengerung verlaufen, zu deren Ueberwindung eine beträchtliche Verstärkung der Herzaktion einsetzt, die das Ende der Arbeit lange überdauert, wozu wohl anch noch eine Vermehrung der venösen Stauung kam.

Zur Vollständigkeit ist endlich noch Fig. 8c beigefügt, die zeigt, wie bei demselben Patienten nach länger fortgesetzter Behandlung die Kurve bei Muskelarbeit vollständig normal geworden war.

In diesem Fall war also das Auftreten der trägen Kurve von Fig. 8b gar nicht mit einer trägen Kurve infolge reiner venöser Stauung zu verwechseln, da sich sofort nach experimenteller leichter Ermüdung eine der für Hypertrophie charakteristische Kurvenform zeigte. In dem entsprechenden Falle von Fig. 2 (Seite 345) trat dann eine andere Form ein, entsprechend dem ernsteren Charakter dieses Falles. In ähnlicher Weise wird man immer bei Aufnahme einer Reihe von verschiedenen Kurven zur Klarheit kommen.

Aus allen diesen Betrachtungen ist ersichtlich, dass keineswegs zur Erklärung der Wirkung des hypertrophierten linken Ventrikels an meinen Kurven die oben erwähnte Vorstellung ausreicht, dass der hypertrophierte linke Ventrikel die Eigenschaft hat, nach der Beendigung von Muskelarbeit seine Energie noch mehr zu verstärken, als während der



Arbeit selbst und dadurch ein nachträgliches Ansteigen der Kurve herbeizuführen. Die Verhältnisse sind ausserordentlich viel komplizierter, sind aber nach der von mir gegebenen Erklärung nach allen Richtungen hin zu verstehen. Meiner Ansicht nach liegt gerade in der zunächst etwas verwirrenden Vielseitigkeit der Kurvenformen, die auf den letzten Seiten erörtert wurde, ein besonderer Wert der Untersuchungsmethode, und sicherlich wird man im Laufe der Zeit aus ihnen noch manche Folgerungen auf die ihnen zugrunde liegenden pathologischen Verhältnisse ziehen können, an die ich jetzt nicht denke.

Jedenfalls war es mir nur auf Grund der Ergebnisse der 10jährigen physiologischen Experimente mit der neuen Untersuchungsmethode, die ich zum Teil im ersten Abschnitt kurz berührt habe, möglich, zu der hier gegebenen Erklärung des pathologischen Befundes zu kommen, die also auf einer breiteren physiologischen Grundlage beruht.

Erwähnt sei noch, dass durch die Volumkurve bei Muskelarbeit es auch entschieden werden kann, ob eine Vergrösserung des linken Ventrikels in einer Dilatation (z. B. nach Ueberanstrengung) oder in einer ausgebildeten Hypertrophie des Muskels besteht. Im letzteren Falle wird eine der eben beschriebenen charakteristischen Kurvenformen sich zeigen, im ersteren Falle bei stärkeren Graden immer eine rein negative Kurve.

Ich füge noch einige Worte hinzu über meine oben schon angedeutete Ansicht von dem häufigen Zusammenhang der geschilderten umgekehrten Gefässreaktion bei Muskelarbeit und der Entwickelung der Hypertrophie des linken Ventrikels.

Ausser den anderen bekannten Faktoren, die die Hypertrophie des linken Ventrikels verursachen, ist ja bereits angenommen worden, dass unter gewissen Verhältnissen durch die zu stark angewachsene Kohlensäuremenge im Blut ein dauernder Reiz auf das Gefässzentrum ausgeübt wird und infolgedessen dauernd bei diesen Kranken eine geringe Verengerung der Blutgefässe besteht, die dem Blutkreislauf einen grösseren Widerstand bietet und mit zur Entwickelung einer Hypertrophie des linken Ventrikels beiträgt, durch die das Herz zu der nötigen grösseren Arbeitsleistung befähigt wird.

Nach meiner Meinung ist nun in demselben Sinne von viel stärkerer Wirkung das oben beschriebene Verhalten der peripheren Gefässe bei denselben Kranken während der Ausführung irgend einer Muskelarbeit. Bei dieser verengen sich die peripheren Gefässe, wie oben gezeigt wurde, in sehr energischer Weise, so dass, trotz der gesteigerten Herztätigkeit, während der Muskelarbeit anstatt einer stärkeren Blutzufuhr zu den Muskeln eine geringere, als selbst im Ruhezustand, stattfindet.

Muss nun trotz dieses für die Arbeitsleistung der Muskeln höchst ungünstigen Zustandes längere Muskelarbeit geleistet werden, so sucht das Herz diesen Zustand durch Hypertrophie des linken Ventrikels, ebenso wie bei Arteriosklerose, zu verbessern, so dass schliesslich durch das mit grösserer Kraft aus dem linken Ventrikel in die Peripherie hinausgeschleuderte Blut die sich verengenden Gefässe während der Muskelarbeit passiv ausgedehnt werden, und die Muskeln die stärkere

Blutzufuhr erhalten, die für sie während der Arbeit in viel stärkerem Grade wichtig ist, als im Ruhezustand.

Meine Erfahrungen an der Aenderung der Kurven derselben Patienten in besserem oder schlechterem Zustande, sei es mit oder ohne Behandlung, deuten darauf hin, dass die Stärke der bei der Muskelarbeit von solchen Herzen geleisteten Mehrarbeit in einem Abhängigkeitsverhältnis sich befindet von der Stärke des Kohlensäuregehalts des Bluts und der dadurch hervorgerufenen stärkeren oder schwächeren Gefässverengerung während der Muskelarbeit. Bei Besserung dieser Verhältnisse wird auch die aufgewendete Herzarbeit (und ihre Nachwirkung) geringer, da sie nicht mehr in dem Grade wie vorher nötig ist. Dies spricht wiederum für den ursächlichen Zusammenhang beider Erscheinungen.

III. Die objektive Kontrolle der Wirkung therapeutischer Massnahmen durch die neue Untersuchungsmethode.

Sicherlich nicht der unwichtigste Nutzen, den die Anwendung der neuen Untersuchungsmethode gewährt, ist die Möglichkeit, dadurch eine neue objektive Kontrolle der Wirkung der verschiedenen therapeutischen Massnahmen bei Herzkranken zu gewinnen.

Zugleich ist die Tatsache, dass bei den Kranken die Kurven, die vorher in einer der oben erörterten pathologischen Formen auftraten, nach Anwendung solcher Mittel, deren günstige Wirkung auf das Herz bekannt ist, nach der normalen Richtung hin verändert, ja auf gewisse Zeit völlig normal gemacht werden können, geeignet, die letzten Zweifel darüber zu zerstreuen, ob die von mir als pathologisch bezeichneten Kurvenformen wirklich mit der Herzkrankheit zusammenhängen. Wenn solche Zweifel noch bestanden, obwohl die betreffenden pathologischen Kurven zum grossen Teil überhaupt nur bei Herzkranken sich finden, zum anderen Teil nur noch bei bestimmten anderen Veränderungen der Blutzusammensetzung vorkommen, die nicht mit Herzkrankheiten verwechselt werden können, und obwohl das pathologische Moment in den einzelnen Kurven bei Verschlechterung des Zustandes, z. B. nach Ueberanstrengung des Herzens, regelmässig stärker als vorher hervortritt, so dürften diese Zweifel kaum im Hinblick auf das in diesem Abschnitt gesammelte Material aufrecht erhalten werden können.

Ausser der Wirkung von Sauerstoffatmung und von Kältereizen untersuchte ich die der Medikamente (per injectionem und per os), die der Phlebostase, nur einige Male die der Herzdiathermie, ferner die der manuellen Herz- und Bauchmassage, die der Kirchberg'schen Saug-Druck-Bauchmassage und die der Kohlensäurebäder.

In gewissem Sinne kann die Wirkung der Sauerstoffatmung auch zu den therapeutischen Massnahmen gerechnet werden, denn negative Kurven bei Herzkranken können bei Ausführung derselben Muskelarbeit während der Einatmung von Sauerstoff wieder positiv werden, wenn es sich dabei auch nur um eine ganz vorübergehende Wirkung handelt. Diese Wirkung wurde oben schon im Hinblick darauf erwähnt, dass sie die Richtigkeit der Annahme erweist, dass die negative Kurve bei



Muskelarbeit schwer Herzkranker durch eine Reizung des Gefässzentrums im Gehirn durch das nicht mehr hinreichend arterialisierte Blut verursacht wird.

Von der Anwendung von Kältereizen, die eine ganz besonders starke bahnende Wirkung auf die Gefässzentren und ihre Verbindungen haben, kommt bei Herzkranken, wie oben auf Seite 335 ausgeführt, nicht die kräftigere Wechseldusche, sondern wohl nur die stundenlange Benutzung einer Eisblase in Betracht, die alle 2 Minuten an einer anderen Stelle des Körpers angelegt wird, damit immer frische Kältereize zum Gehirn gelangen. Oben wurde die die Funktionshemmung beseitigende Wirkung dieser Massnahme bei solchen Herzkranken beschrieben, bei denen als Nachwirkung eines früheren Herzleidens noch eine Störung des vasomotorischen Innervationsmechanismus vorhanden ist, die sich in negativer Kurve bei Muskelarbeit und den davon abhängigen Nachteilen ausdrückt, und völlig durch eine mehrstündige Anwendung der Kältereize beseitigt werden kann.

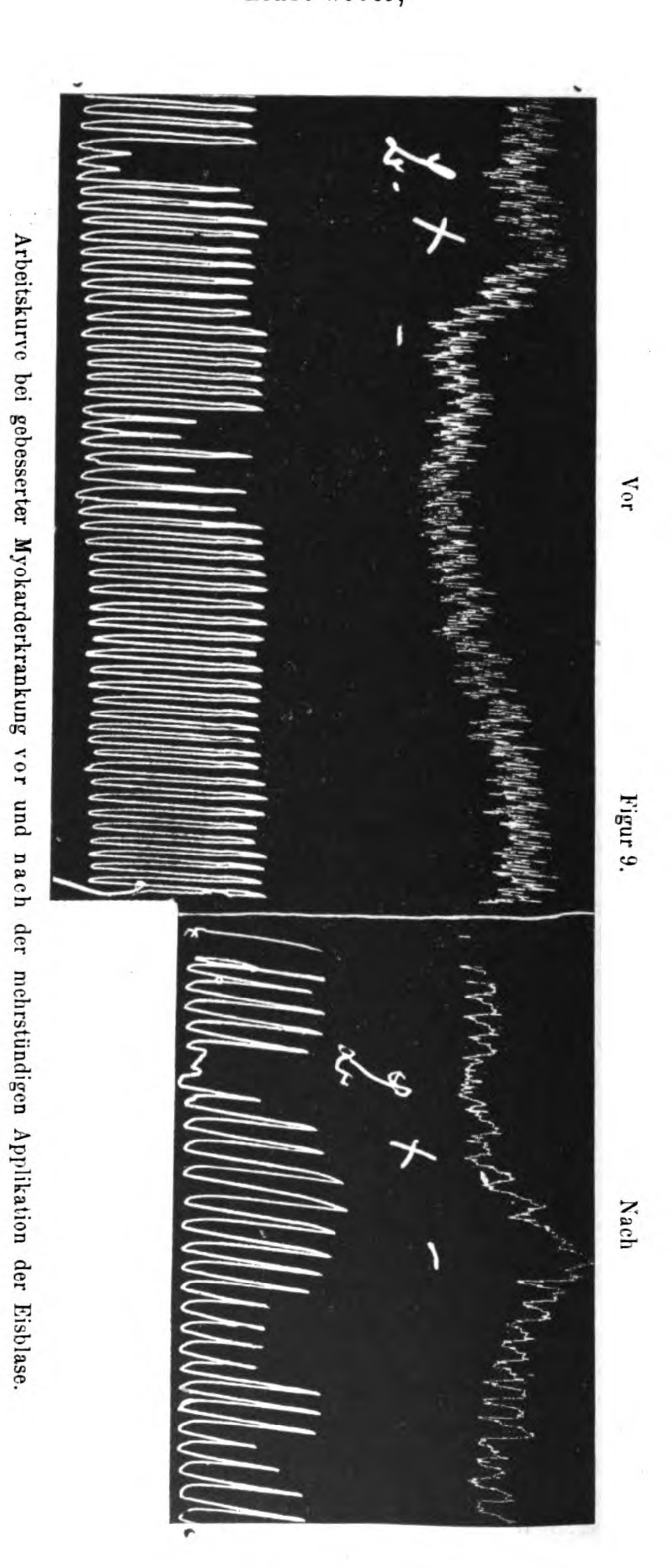
Ein Beispiel dafür zeigen die Kurven von Fig. 9 (Seite 366), die schon vor 2 Jahren von mir aufgenommen wurden.

Es handelte sich um ein schon bedeutend gebessertes Myokardleiden, bei dem die negative Kurve zunächst nicht mit dem gebesserten Zustand im Einklang zu stehen schien. Nach der ersten Applikation der Eisblase (2 Stunden hindurch) zeigte sich die abgebildete, vollkommen normale Kurve gleichzeitig mit bedeutender Besserung im subjektiven Befinden des Kranken. Nach 2 maliger Anwendung dieser Prozedur blieb die normale Kurve bei dem Kranken dauernd bestehen, war noch nach 3 Wochen vorhanden.

Abgesehen von der Beseitigung derartiger Funktionshemmungen scheint aber diese Massnahme einen gewissen, wenn auch nur zeitweiligen Wert bei bestehender schwerer Erkrankung zu haben. Ich habe in mehreren Fällen, bei denen negative Kurve bei Herzvergrösserung bestand, nach der Anwendung der Prozedur die Kurve einige Stunden lang und nach mehrtägiger Anwendung Tage lang schwach positiv, wenn auch nicht völlig normal, werden sehen. Die Wirkung ist sicherlich so zu verstehen, dass die Gefässzentren im Gehirn durch die Kältereize günstig beeinflusst werden, so dass sie einige Zeit lang der in gleicher Weise wie vorher auf sie einwirkenden Schädlichkeit des ungenügend arterialisierten Blutes widerstandsfähiger gegenüberstehen als vorher. Nur wenn diese ursächliche Schädigung schon verschwunden oder gemindert ist, wie in dem Falle von Fig. 9, kann aber eine Dauerwirkung infolge dieser Behandlung eintreten, wie oben ausführlich erörtert.

Die bekannteste und am meisten sicherstehende Behandlungsmethode bei Herzkrankheiten ist die durch Medikamente, deren Wirkung auf die pathologischen Kurven also gewissermassen der Prüfstein für die neue Untersuchungsmethode sein musste. Die Wirkung war in der Tat deutlich sowohl an negativen Kurven, als auch an den pathologisch geformten positiven Kurven zu erkennen. Ich gebe von jeder Art ein Beispiel, und zwar eins mit Injektion des Medikamentes in die Vene und eines mit mehrtägiger Einführung des Mittels per os.



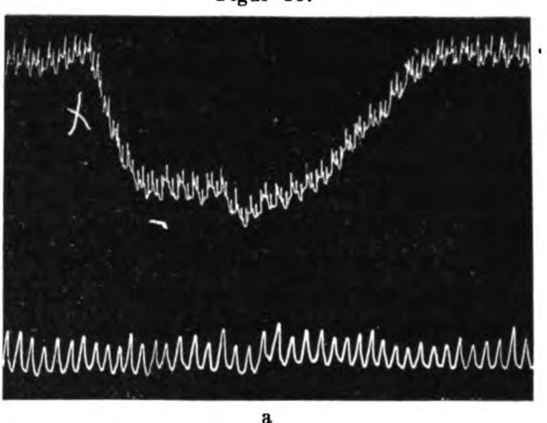


Figur 9.

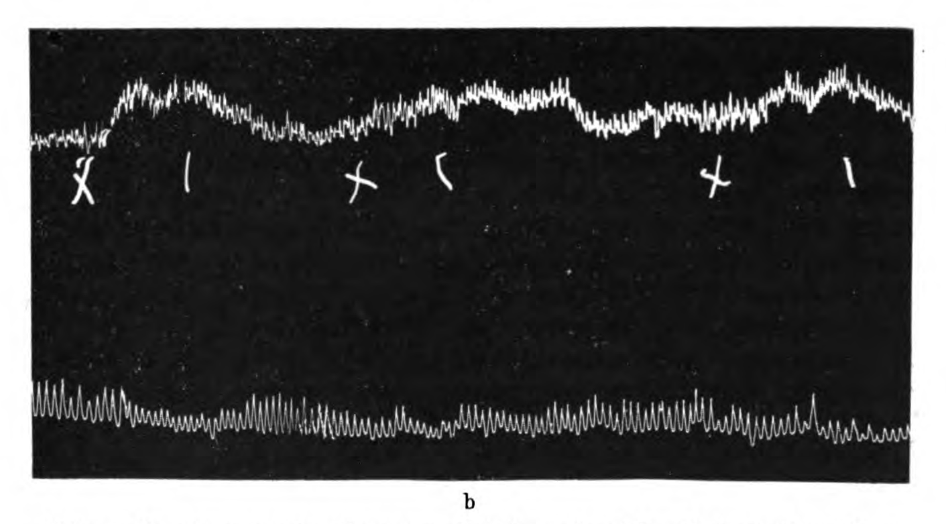
Arbeitskurve bei gebesserter Myokarderkrankung vor und nach der mehrstündigen Applikation der Eisblase.

In Fig. 10 handelte es sich um einen Fall von während des Krieges entstandener beträchtlicher Vergrösserung des Herzens nach links und rechts mit deutlichen Insuffizienzerscheinungen. Der Kranke zeigte dauernd (an 8 verschiedenen Tagen vorher) bei Muskelarbeit eine stark negative Kurve, wie sie auch Fig. 10a zeigt, die unmittelbar vor der Injektion des Mittels aufgenommen wurde. (Bei jeder Untersuchung werden natürlich mehrere Kurven nach einander aufgenommen.)

Figur 10.



a



b

Fall von Vergrösserung des Herzens nach links und rechts mit dauernd negativer Kurve und deutlichen Insuffizienzerscheinungen. Blutdruck normal.

a) Vor der Injektion. — b) Einige Minuten nach der Injektion von 0,0005 Strophanthin in die Vene.

Wenige Minuten nach der Injektion von 0,0005 Strophanthin in die Vene trat bei jeder Ausführung von Muskelarbeit eine als normal anzusehende positive Kurve ein, wie es Fig. 10b zeigt, auf der die Wirkung von 3 mal aufeinander folgender Muskelarbeit abgebildet ist. Der Erfolg war also ein ausserordentlich deutlicher, besonders in Anbetracht der Stärke der vor der Injektion eintretenden Kurvensenkung, die von dem Kohlensäureüberschuss im Blute abhängt.

Schon eine halbe Stunde später zeigte sich bei diesem Kranken keine so deutlich positive Kurve mehr, wie in Fig. 10b, wenn auch noch keine negative Kurve dabei wieder auftrat. Am nächsten Tage aber trat bei der Muskelarbeit dieselbe negative Kurve wieder ein, wie vor der Injektion.

Dass so unmittelbar eine stark negative Kurve in eine positive verwandelt werden kann, zeigt, dass selbst in solchen schweren Fällen die Gefässzentren nicht in ihrer Funktionsfähigkeit dauernd geschädigt sind, sondern dass sie sofort normal funktionieren, wenn die Blutbeschaffenheit eine bessere wird, wie es infolge der Anregung der Herztätigkeit durch das Strophanthin geschieht. Ich erwähne noch, dass in dem Fall von Fig. 10 die Anwendung von Kältereizen durch Eisbeutel durchaus keine Wirkung gehabt hatte, was auf die Schwere des bestehenden Herzleidens hindeutet.

Der weitere Fall von Fig. 11 zeigt, dass durch Medikamente auch pathologische Formen der bei Muskelarbeit ansteigenden (positiven) Kurven günstig beeinflusst werden können.

Fig. 11 zeigt ein späteres Stadium der Krankheit desselben Falles, dessen früheres Stadium später in Fig. 14 (Seite 376) illustriert ist. Der Patient (25 Jahre alt) hatte schon 13 Jahre vor dem Kriege ein leichtes organisches Herzleiden gehabt. Während des Krieges entwickelte sich bei ihm eine starke Vergrösserung des Herzens nach links und eine schwächere nach rechts. Deutliche Insuffizienzerscheinungen waren vorhanden. Der Blutdruck (Riva-Rocci) betrug meist 140 cm Hg.

In dem hier in Betracht kommenden Stadium der Krankheit war das anfänglich nachträgliche Ansteigen der Arbeitskurve (s. Fig. 14a) durch eine später zu besprechende Behandlung und Ruhe bereits zum Verschwinden gebracht, und es trat bei einer Reihe von auf einander folgenden Untersuchungstagen regelmässig die Kurve von Fig. 11a bei Muskelarbeit ein, die als typisch „träge Kurve“ (s. Abschnitt 2) zu bezeichnen ist und hier besonders auf noch bestehende Stauung im venösen Teil des grossen Kreislaufs hindeutete.

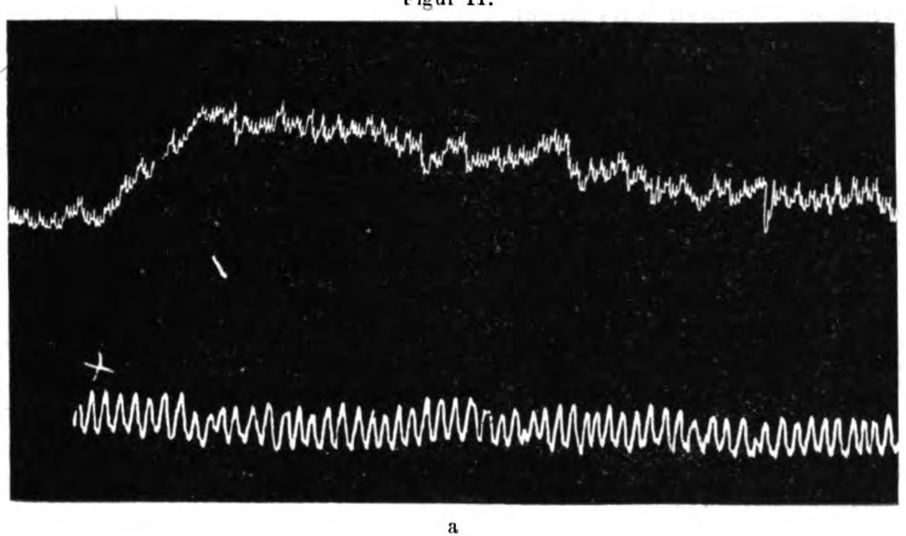
Nach 5tägigem Einnehmen von je 60 Tropfen von Tinct. Digitalis zeigte sich an diesem und den folgenden Tagen regelmässig bei Muskelarbeit die Kurve von Fig. 11b, die als normal zu bezeichnen ist. Entsprechend gebessert war hier, wie auch im Fall von Fig. 10, das subjektive Befinden. Die Wirkungsdauer dieser 5tägigen Kur war eine längere, als die der Strophanthininjektion im Fall 10, aber am 10. Tag nach der Kur zeigte sich schon wieder eine deutlich träge Kurve, deren Trägheit zunahm, und dies bewies, dass die Bessernng der Kurve wirklich durch die Digitalis innerhalb von 5 Tagen bewirkt war und nicht etwa eine spontane Besserung war.

Die gleiche günstige Wirkung der Arzneimittel habe ich in anderen Fällen beobachtet, in einzelnen Fällen nach Einnehmen des Mittels aber auch eine geringere Wirkung, als nach anderen therapeutischen Massnahmen am selben Patienten, oder selbst keine deutliche Wirkung.

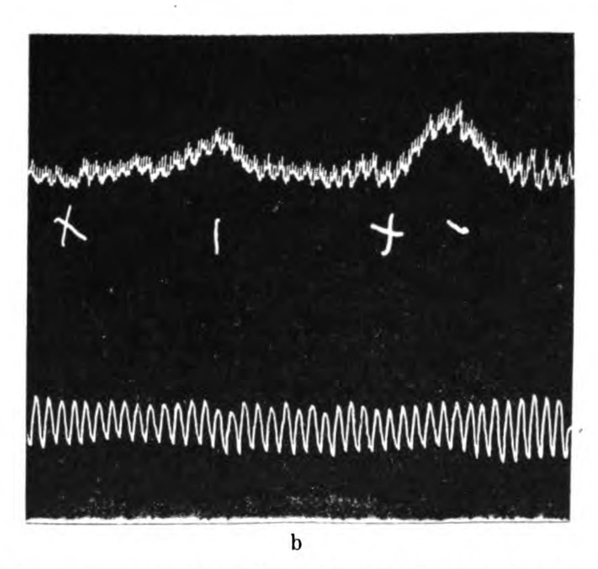
In 10 Fällen von Herzvergrösserung mit oder ohne Klappenfehler, von Myokarditis oder Adipositas cordis habe ich ferner die Liliensteinsche „Phlebostase“ angewendet (Med. Klinik. 1912. No. 8).

Der sehr bestechende Gedanke dieser Methode ist der, die vom Herzen zu bewegende Blutmenge im Körper für einige Minuten dadurch zu verkleinern, dass man beide Arme am Oberarm so fest umschnürt, dass der venöse Rückfluss unterbunden ist, und das geschwächte Herz dann imstande ist, die so verminderte Blutmenge in bessere Zirkulation zu bringen, Stauungen zu beseitigen usw.

Figur 11.



a



b

Fall von starker Herzvergrösserung nach links und schwächerer nach rechts. Blutdruck 140. (Fig. 11 stammt aus einem späteren Stadium der Krankheit, dessen früheres in Fig. 14 (Seite 376) illustriert ist.

a) Vor der Behandlung mit Digitalis. — b) Nach fünftägigem Einnehmen von je 60 Tropfen Tinct. Digitalis.

Ich untersuchte die Kranken sowohl bei Muskelarbeit vor und nach der Anwendung der Phlebostase, als auch bei Muskelarbeit, während der

eine gemessene Arm im Plethysmographen lag und gleichzeitig am anderen die Phlebostase ausgeführt wurde, weil ich mir sagte, dass in diesem Falle trotz des geringeren Umfangs der Phlebostase möglicherweise die Wirkung besonders deutlich sei, wenn das Herz während der Arbeit selbst eine kleinere Blutmenge zu bearbeiten habe.

Ich konnte aber in 9 von den 10 Fällen keine Wirkung auf die Kurve feststellen, weder auf träge Kurven, also bei venöser Stauung, noch bei negativen Kurven, die ja auch durch bessere Arterialisierung des Blutes beeinflusst werden. Dieser negative Erfolg trat auch bei solchen Kranken ein, die nachweislich durch andere therapeutische Massnahmen sehr gut beeinflusst wurden. Auch das subjektive Befinden war keineswegs gebessert. Nur in einem Falle eines 50jährigen Mannes mit schwerer Arteriosklerose, Herzerweiterung (Blutdruck 170) und chronischer Herzinsuffizienz war eine deutliche Besserung in subjektiver wie objektiver Hinsicht festzustellen. Die vorher keinen Anstieg zeigende Arbeitskurve zeigte dann einen deutlichen, kräftigen Anstieg.

Es scheinen also nur sehr wenige Kranke durch diese Methode so günstig beeinflusst zu werden, wie durch andere Behandlungsarten, immerhin scheint das Prinzip als solches nicht ganz unrichtig zu sein.

Die Wirkung der Herzdiathermie habe ich erst an sehr wenig Personen untersucht, die ausserdem erst $1/2$ Stunde später zur Untersuchung kamen und einen Weg zurückzulegen hatten. Trotzdem habe ich in einem Fall eine geringe günstige Wirkung beobachtet. Weitere Untersuchungen darüber sind nötig.

Eine besonders günstige Wirkung konnte ich von der Herz- und Bauchmassage feststellen, und zwar sowohl von der manuellen Bauchmassage, als auch in noch höherem Grade von der F. Kirchberg'schen Saug-Druck-Massage.

Herr Dr. Rimbach, der auf seinen Wunsch Ende 1915 einige Tage meinen Versuchen beiwohnte, führte zuerst manuelle Herz- und Bauchmassagen an einigen Kranken aus, die ich vorher und nachher mit meiner Methode untersuchte, und die günstige Wirkung war an den Kurven in der Mehrzahl der Fälle nachzuweisen[1]). Im letzten $1/2$ Jahr habe ich in überaus zahlreichen Fällen von Herzkrankheit die gleiche günstige Wirkung auch bei Ausführung der Massage durch einen darin besonders tüchtigen Lazarettgehilfen eintreten sehen, und dann in noch stärkerem Grade nach Anwendung der erwähnten Kirchberg'schen Saug-Druck-Massage. Im Folgenden beziehe ich mich nur auf meine Erfahrungen des letzten halben Jahres.

Die günstige Wirkung der Herz- und Bauchmassage bei Herzkrankheiten ist schon sehr lange bekannt und in den letzten Jahrzehnten wieder viel aufgenommen und beschrieben worden, besonders auch von französischer Seite (Huchard u. a.). Auch eine Verkleinerung des pathologisch erweiterten Herzens durch Massage, die durch das Röntgen-

1) Herr Rimbach hat von meinem Angebot, dass er zuerst von dieser durch meine Untersuchungsmethode nachweisbaren Wirkung der Massage eine kurze Mitteilung publiziere, zu der ich ihm einige meiner Kurven zur Verfügung stellte, keinen Gebrauch gemacht.

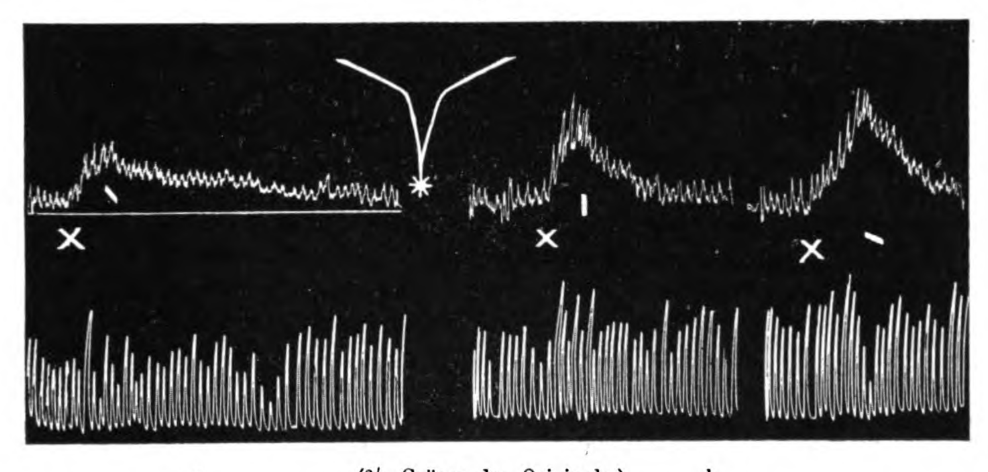


bild nachgewiesen werden kann, ist bereits vor einem Jahrzehnt beschrieben worden.

Dass durch kräftiges Klopfen der Brustwand über dem Herzen die Herztätigkeit zeitweilig zu stärkerer Tätigkeit angeregt wird, so dass venöse Stauungen zeitweilig vermindert oder beseitigt werden, und eine bessere Arterialisierung des Blutes bewirkt werden kann, ist leicht zu verstehen. Schwerer zu erklären ist die Wirkung der tiefen (nur eine solche kommt in Betracht) Bauchmassage, bei der neben der geringen Beeinflussung des Herzens durch das Zwerchfell hindurch wohl besonders eine Beeinflussung der Blutgefässe eine Rolle spielt, auf die ich hier nicht näher eingehen will.

Von meinem reichen Material gebe ich zunächst in Fig. 12 ein Beispiel von einem Fall von Verbreiterung des Aortenbandes mit Vergrösserung des Herzens nach rechts.

Figur 12.



a ($^{2}/_{3}$ Grösse des Originals.) b

Fall von Verbreiterung des Aortenbandes mit Vergrösserung des Herzens nach rechts.
a) Vor Herzklopfmassage. — b) Nach Herzklopfmassage.

Es bestand hier dauernd die für diesen Zustand, solange das Blut noch genügend arterialisiert ist, typische träge Kurve von Fig. 12a, die der bestehenden venösen Stauung entspricht. Nach Ausführung einer Herz-Klopfmassage von $^{1}/_{2}$ Minute Dauer zeigte sich bei derselben Muskelarbeit die in Fig. 12b wiederholt aufgenommene Kurve, die bei der ersten Arbeitsausführung als fast normal, bei der zweiten als völlig normal zu bezeichnen ist. Häufig ist nach einer therapeutischen Einwirkung die zuerst danach aufgenommene Kurve nicht soviel gebessert wie die folgenden. Auch das höhere Ansteigen der Kurven nach der Massage bei der annähernd gleich starken Arbeit zeigt die stärkere Tätigkeit des Herzmuskels an. (Die Untersuchung wurde vor und nach Massage in Bettlage des Patienten aufgenommen.)

Dieselbe günstige Wirkung, wie mit Herzmassage, kann man bei denselben Fällen durch Bauchmassage erreichen, wenn die Massage tief

genug oder, noch besser, mit dem Saug-Druck-Apparat ausgeführt wird, und da ich gefunden habe, dass die Wirkung der Bauchmassage eine nachhaltigere und von gleichmässigerer günstiger Wirkung ist, ziehe ich die Anwendung der Bauchmassage bei weitem der der Herzklopfmassage vor.

Die günstige Wirkung ist natürlich nicht in allen Fällen vorhanden, und das dürfte für die betreffenden Fälle von nicht zu unterschätzender diagnostischer Bedeutung sein, ebenso wie das Versagen anderer Heilmethoden, da es darauf hinweist, dass das Herz nicht mehr imstande ist, durch eine künstliche Anregung in seiner Funktion so weit verbessert zu werden, dass für einige Zeit eine venöse Stauung beseitigt oder eine bessere Arterialisierung des Blutes bewirkt werden kann.

Diesen letzteren Einfluss der manuellen Bauchmassage, wobei also eine negative Kurve durch die Einwirkung wieder positiv wird, wie wir das oben (Fig. 10) infolge der Injektion von Strophanthin eintreten sahen, zeigt der Fall von nebenstehender Fig. 13.

Vor der Bauchmassage trat bei Muskelarbeit die stark negative Kurve von Fig. 13a auf und $^1/_2$ Stunde nach der 10 Minuten dauernden tiefen Bauchmassage die wiederholt positive Kurve von Fig. 13b.

Diese günstigen Wirkungen dauern natürlich zunächst immer nur kurze Zeit an. Die Wirkungen der Herzklopfmassage sind an der Kurve fast immer nach 2 Stunden schon verschwunden oder fast verschwunden. Die der ersten manuellen Bauchmassagen sind nachhaltiger, aber doch nur in Ausnahmefällen bei trägen Kurven noch am nächsten Tage an den Kurven zu erkennen, niemals aber bei negativen Kurven. Indessen ist es doch schon von vornherein wahrscheinlich, dass solche Einwirkungen, die in der einzelnen Anwendung eine so ausserordentlich günstige Wirkung in subjektiver und objektiver Weise zunächst auf Stunden oder halbe Tage haben, bei längerer systematischer Anwendung eine längere, in gewissen Fällen womöglich Dauerwirkung haben können, wenn auch bei den schwereren organischen Erkrankungen natürlich nur von starker Besserung der Funktion gesprochen werden kann.

Ich habe zum Beispiel mehreren Fällen von im Kriege erworbener venöser Stauung mit leichter Vergrösserung des Herzens, die eine ähnlich träge Kurve zeigten, wie sie Fig. 11a (Seite 369) zeigte, mehrere Wochen täglich Bauchmassage geben lassen, und festgestellt, dass nach 2—3 Wochen die Kurve völlig normal blieb, auch nachdem die Bauchmassage ausgesetzt wurde. Die Kranken wurden regelmässig wieder untersucht und die Arbeitskurven waren noch mehrere Wochen nach Beendigung der Behandlung normal.

Da in diesen Fällen das Leiden vorher monatelang bestanden hatte, ohne sich zu bessern, ist zweifellos die Massage als Ursache der Besserung anzusehen.

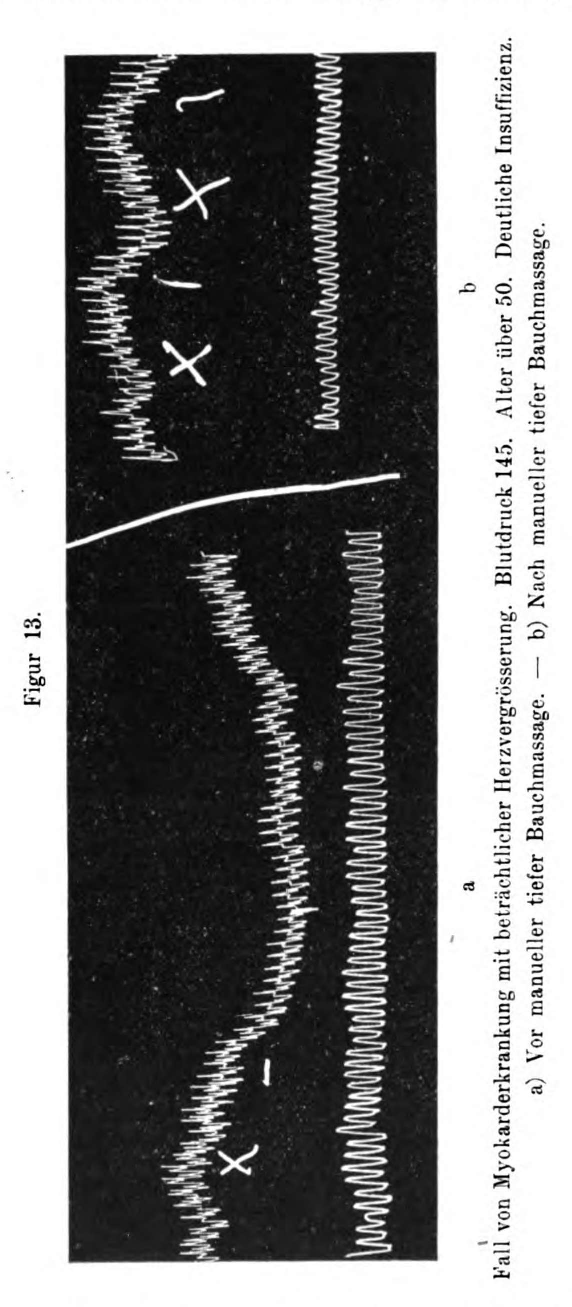
Eine in gewisser Beziehung stärkere und sicher gleichmässigere Wirkung, als die manuelle Bauchmassage, scheint die Saug-Druck-Massage des Herrn Dr. F. Kirchberg (Therapeut. Monatshefte, Februar 1915, und frühere Publikationen) zu besitzen.

Die Methode besteht darin, dass eine das Abdomen umspannende Glasglocke durch eine mit besonderem Ventil versehene Pressluftbombe



abwechselnd unter so kräftige Saug- und Druckwirkung gesetzt wird, dass die Bauchwand mit den darunter liegenden Organen mit beträchtlicher Kraft abwechselnd hoch in die Saugglocke hinaufgezogen und

Figur 13.



Fall von Myokarderkrankung mit beträchtlicher Herzvergrösserung. Blutdruck 145. Alter über 50. Deutliche Insuffizienz.
a) Vor manueller tiefer Bauchmassage. — b) Nach manueller tiefer Bauchmassage.

wieder unter das anfängliche Niveau hinabgedrängt wird. Nachdem dies 15 Minuten lang ausgeführt ist, wird die Glocke so stark evakuiert, als es der Patient verträgt und 15 Minuten lang in diesem Zustand belassen.

Ich habe zahlreiche Patienten bei dieser Behandlung untersucht, wobei erschwerend hinzu kam, dass sie nach der Behandlung den Weg

zu meinem Laboratorium zurückzulegen hatten, und festgestellt, dass die günstige Wirkung der manuellen Bauchmassage durch diese Behandlung meist noch übertroffen wurde. Es zeigte sich dies am deutlichsten dadurch, dass in mehreren Fällen, bei denen ein günstiger Erfolg an der Kurve nach der manuellen Bauchmassage ausgeblieben war, er nach der Saug-Druck-Massage nachweisbar war. Dabei war keineswegs die Ursache des vorherigen negativen Erfolges eine etwa zu schwache Ausführung der manuellen Massage, im Gegenteil habe ich verschiedene Male dann einen besseren Erfolg der manuellen Bauchmassage gesehen, wenn sie bei einzelnen Patienten in etwas abgeschwächter Weise ausgeübt wurde. Dass andererseits eine oberflächliche, nicht eindringende Bauchmassage keine Wirkung hat, habe ich schon erwähnt. Wenn die bessere Wirkung der Saug-Druck-Massage nicht in anderen unbekannten Ursachen liegt, ist sie vielleicht in der gleichmässigeren Wirkung begründet, die in jedem Fall den grossen Vorzug hat, dass man dabei in keiner Weise mehr von der guten oder schlechten Art der Ausführung der tiefen Bauchmassage abhängig ist.

Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass eine ganz besonders gut ausgeführte manuelle Bauchmassage eine gleich gute Wirkung haben kann, wie die Saug-Druck-Behandlung.

Ich habe ferner eine Reihe von Versuchen in der Weise angestellt, dass ich dieselben Patienten einige Male nur mit dauerndem Ansaugen des Bauches behandeln liess, und an andern Tagen nur mit abwechselndem Saug- und Druckverfahren, um festzustellen, welche von beiden Behandlungsteilen die wirksamere ist. Es zeigte sich, dass das dauernde Ansaugen allein keine beträchtliche Wirkung hat, wohl aber das abwechselnde Saug-Druckverfahren. Ob die Verbindung beider noch besser ist, kann ich nicht entscheiden. Es geht daraus hervor, dass die Aenderung der Blutverteilung allein, durch die das Blut zu den Bauchorganen gesaugt wird, nicht das wirksame Prinzip ist, sondern dass die rhythmische Bewegung des Saugens und Drückens hinzukommen muss. Es scheint also die indirekte Massage des Herzens eine Rolle zu spielen, es muss aber noch etwas hinzukommen, da die Wirkung nachhaltiger ist und auch in solchen Fällen eintritt, bei denen Herzmassage ungünstiger wirkt (siehe Seite 377).

Die Ueberlegenheit der Saug-Druckmethode über die manuelle Massage des Bauchs zeigte sich deutlich auch in einem Falle, bei dem ich durch die letztere eine träge Kurve immer nur auf $^1/_2$ Tag normal werden sah, nach der ersteren dagegen auf 2 Tage, in abgeschwächter Weise sogar auf 3 Tage. (In diesem Falle war schon eine längere Massagebehandlung vorausgegangen.)

Bei verschiedenen Fällen von Herzvergrösserung mit Insuffizienz und negativer Arbeitskurve kam es nach den ersten Anwendungen der Saug-Druckmassage zu grosser Unruhe in der Volumkurve mit sehr starken Schwankungen der peripheren Blutfülle, die aber gegenüber dem vorherigen Sinken während der Arbeit schon einen Fortschritt darstellte. In diesen Fällen zeigte sich dann nach mehreren Tagen eine ruhige, gegen vorher sehr gebesserte Kurve.



Oben in Fig. 8 (Seite 362) waren bereits Kurven abgebildet, aus denen die Wirkung der Saug-Druckmassage bei einer trägen Kurve deutlich hervorging.

Fig. 14 (Seite 376 und 377) zeigt die Wirkung derselben Behandlung bei einer nachträglich ansteigenden Kurve.

Es handelte sich um einen Fall von starker Vergrösserung des Herzens nach links, schwächerer nach rechts mit Blutdruck 140—145 und Insuffizienzerscheinungen. Zunächst zeigte sich immer die gleiche stark nachträglich ansteigende Kurve, wie in Fig. 14a (Seite 376). (Das allmähliche Kleinerwerden der Schwankungen der dazu gehörigen Atmungskurve rührt von einer Undichtigkeit der Atmungskapsel her, die Kurve genügt aber vollständig, um erkennen zu lassen, dass keine Veränderungen der Atmung eintraten, die die Volumkurve hätten beeinflussen können.)

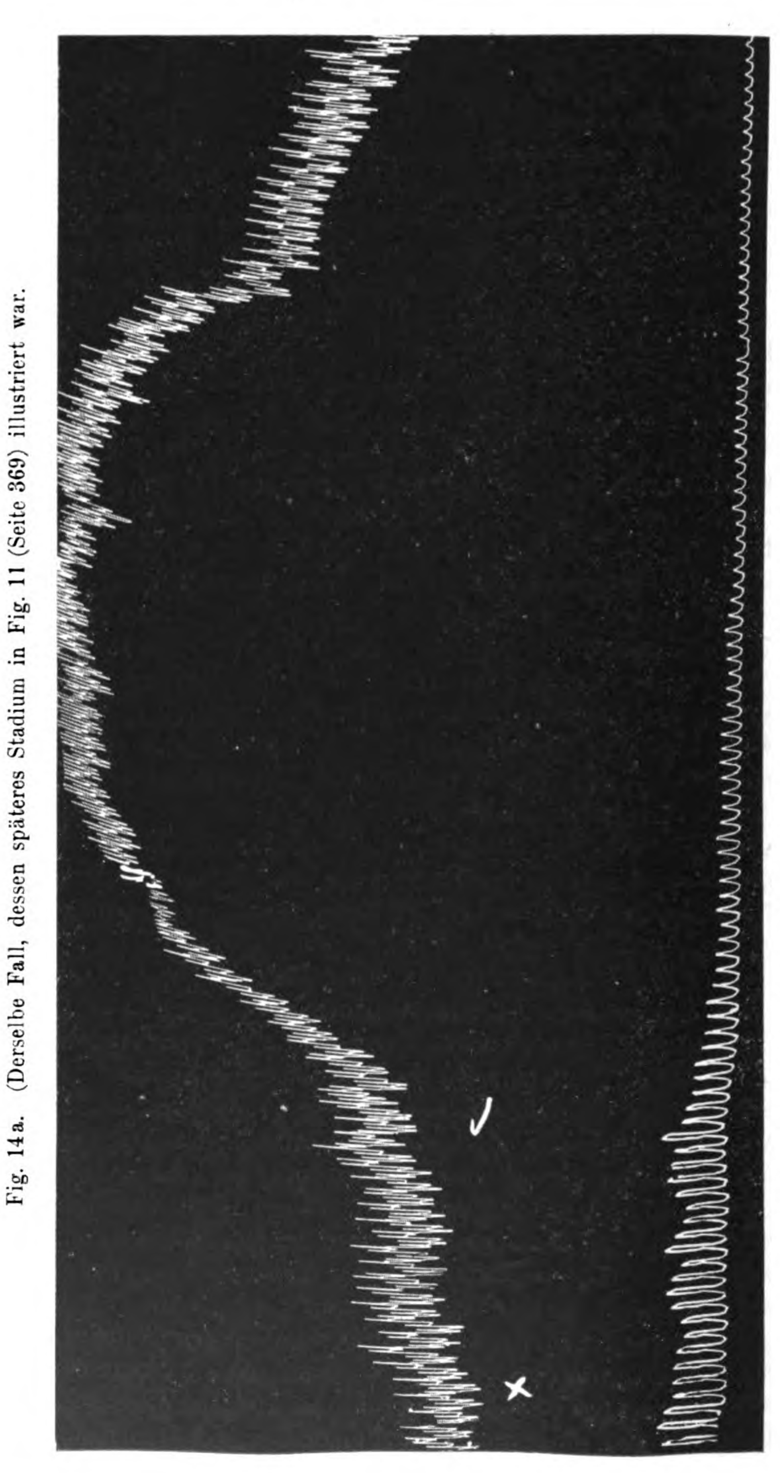
Der Kranke wurde in der ersten Zeit nur mit manueller Bauchmassage behandelt, die von Anfang an jedesmal die gleiche Wirkung hatte, wie wir sie auf Fig. 14b (Seite 377) sehen, aber am nächsten Tag in den ersten 8 Tagen immer wieder verschwunden war. Dann verschwand die nachträgliche Steigung der Kurve auch in der Zeit vor der Massage immer mehr, so dass nach $2^1/_2$ wöchiger Behandlung mit manueller Bauchmassage am nächsten Tag vor der Massage immer nur eine träge Kurve vorhanden war, wie sie von demselben Kranken oben in Fig. 11a (Seite 369) abgebildet war. Im 2. Abschnitt wurde erörtert, dass dies durch die Verbesserung der Arterialisierung des Blutes und den infolgedessen wegfallenden Reiz zur Gefässverengerung bei Muskelarbeit und der davon wieder abhängigen Verminderung der Stärke der Herzaktion bei Muskelarbeit bewirkt wird. Hierauf wurde die Behandlung einige Tage unterbrochen, es kamen einige Aufregungen für den Kranken hinzu, es trat ein Rückfall ein und es zeigte sich wieder dieselbe Kurve, wie am Anfang, wodurch wohl erwiesen ist, dass es sich vorher um keine spontane Besserung gehandelt hatte, wie auch die Folge zeigt.

Aus dieser Zeit stammt Fig. 14a (Seite 376). Es wurde nun einige Male bei dem Kranken neben der manuellen Bauchmassage auch die Saug-Druckmassage angewendet, und den ersten Erfolg dieser letzteren zeigt Fig. 14b (Seite 377). Nach einer Woche Behandlung zeigte sich des Morgens ohne Massage wieder die träge Kurve von Fig. 11a (Seite 369), die dann durch 5tägiges Einnehmen von Digitalis, wie oben bereits beschrieben, zu einer völlig normalen Kurve umgewandelt werden konnte, wie sie in Fig. 11b (Seite 369) abgebildet war. Eine dauernde Wirkung hatte auch diese Behandlung nicht, denn nach 10 Tagen hatte sich wieder eine träge Kurve ausgebildet. Wegen Entlassung des Kranken konnte die Druck-Saugbehandlung nicht wieder aufgenommen werden. Das Röntgenbild zeigte damals eine deutliche Verkleinerung gegen den Anfangszustand. Die sich ungemein deutlich an den Kurven ausprägende Wirkung der beiden Arten von Bauchmassage und des Arzneimittels kann in diesem Fall nicht bezweifelt werden und ging immer parallel dem subjektiven Befinden des Patienten.

Sehr bemerkenswert erscheint mir, dass ich in verschiedenen Fällen von Hypertrophie des linken Ventrikels mit nachträglich ansteigender

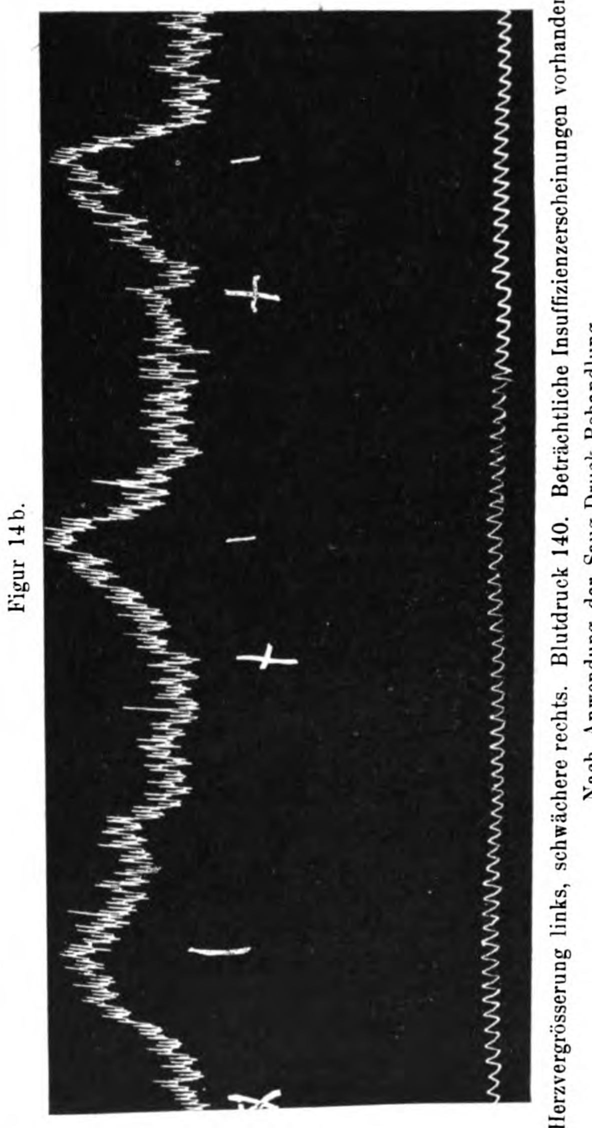


Fig. 14a. (Derselbe Fall, dessen späteres Stadium in Fig. 11 (Seite 369) illustriert war.



Herzvergrösserung links, schwächere rechts. Beträchtliche Insuffizienzerscheinungen.
Vor Anwendung der Saug-Druck-Behandlung.

Kurve feststellte, dass im Gegensatz zu der eben beschriebenen Wirkung der Bauchmassage bei denselben Patienten die Herzmassage regelmässig eine ungünstige Wirkung hatte, sowohl für das Befinden des Kranken, als auch für die pathologische Form der Kurve. Bei denselben Patienten, bei denen nach Bauchmassage der nachträgliche Anstieg der Kurve ver-



Figur 14 b.

Herzvergrösserung links, schwächere rechts. Blutdruck 140. Beträchtliche Insuffizienzerscheinungen vorhanden. Nach Anwendung der Saug-Druck-Behandlung.

schwand, wie in Fig. 14, trat er in bedeutend vergrösserter Form nach Herzmassage ein.

Theoretisch ist das verständlich, da durch die Herzmassage auch der hypertrophische linke Ventrikel zu verstärkter Tätigkeit angeregt wird und diese Tatsache bildet einen weiteren Beweis dafür, dass das nachträgliche Ansteigen der Kurve vom hypertrophierten linken Ventrikel verursacht wird.



Wie es nicht anders zu erwarten ist, habe ich aber auch bei Anwendung der Saug-Druckmassage Fälle beobachtet, die unbeeinflusst dadurch blieben. So wurden 2 Fälle von Mitralinsuffizienz mit Herzvergrösserung, Insuffizienz und negativer Arbeitskurve, der eine in 2-, der andere in 3 wöchiger Saug-Druckbehandlung in keiner Weise beeinflusst, die an den Kurven nachweisbar gewesen wäre.

In mehreren Fällen ging die günstige Beeinflussung nur bis zu einem bestimmten Punkte und wurde dann durch Hinzukommen einer anderen Behandlungsart verstärkt, in der grossen Mehrzahl der Fälle war aber der Erfolg durch die Saug-Druckbehandlung ein sehr guter.

Ich habe die Wirkung der beiden Arten der Bauchmassage deshalb etwas ausführlicher besprochen, weil ihre Wirkung bei Herzkrankheiten nicht so bekannt und anerkannt ist, wie die anderer therapeutischer Massnahmen.

In einem Falle von Mitralinsuffizienz, bei dem Massage wirkungslos blieb, und in einem anderen Fall, bei dem der Erfolg der Massage nur gering war, sah ich guten Erfolg eintreten nach der Anwendung von Kohlensäurebädern, deren günstige Wirkung bei Herzkranken ja ebenso unangefochten ist, wie die der Arzneimittel. Ich untersuchte die Wirkung auch an einer Reihe anderer Kranker und bei Benutzung der verschiedenen Arten der hier anwendbaren Bäder.

Ein Beispiel zeigt Fig. 15, die von einem Fall von beiderseitiger Herzvergrösserung mit Insuffizienz und negativer Arbeitskurve herrührt. Fig. 15a zeigt die Kurve unmittelbar vor dem Bad, Fig. 15b die Kurve bei der gleichen Muskelarbeit $^1/_4$ Stunde nach einem 10 Minuten dauernden Kohlensäurebad von 32° C, das mit Sandow-Salz zubereitet war. Die vorher dauernd negative Kurve war nach dem Bad, wie die Figur bei 3 maliger Wiederholung der Arbeit zeigt, sehr schön normal geworden. Ich wählte diese Kurve, weil es vielleicht von Interesse ist, sie mit der Kurve von Fig. 10 (Seite 367) zu vergleichen, bei der zu einer anderen Zeit an demselben Patienten durch Injektion von Strophanthin eine ganz ähnlich gute Wirkung herbeigeführt wurde.

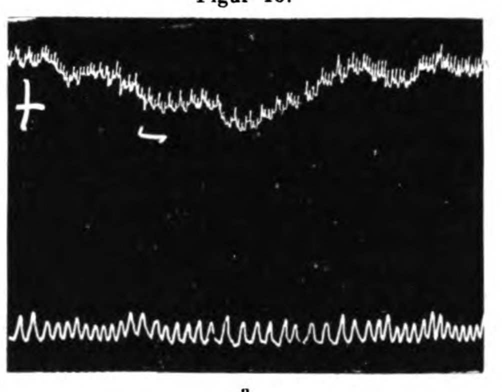
Eine Stunde nach diesem ersten Bad war bei dem Kranken immer noch eine, wenn auch schwächer, aufsteigende Kurve bei der Arbeit vorhanden, aber am andern Tage war kaum noch eine Wirkung festzustellen.

In mehreren anderen Fällen habe ich dagegen beobachtet, dass unmittelbar nach dem Bad noch keine Besserung der Kurve vorhanden war, sondern dass sie erst nach einer halben oder einer ganzen Stunde von Ruhezustand deutlich an der Kurve nachweisbar war.

Ein Fall, der durch keine der anderen therapeutischen Massnahmen bedeutend gebessert war, zeigte nach 12 Kohlensäurebädern eine nachhaltige Besserung der Kurve auch bei Aussetzen der Bäder. Aehnliche, wenn auch geringere Besserung der Kurve zeigte unter anderem ein älterer Fall von Myokarderkrankung. Ein Fall von Mitralinsuffizienz, der durch Massage nicht beeinflusst wurde, zeigte 1 Stunde nach einem Bad anstatt der negativen Kurve eine schwach ansteigende und auch am nächsten Tage wenigstens keine ausgesprochene Senkung der Kurve, wie

sonst immer. Im Gegensatz dazu untersuchte ich allerdings auch einen Fall von Hypertrophie des linken Ventrikels mit nachträglich ansteigender Kurve, der von der Saug-Druckmassage günstig beeinflusst wurde, der nach einem Sandow-Kohlensäurebad zunächst eine negative Kurve, nach einer Stunde Ruhe eine in stärkerer Weise, als vor dem Bad, nachträglich ansteigende Kurve und am nächsten Tag noch eine schwach negative Kurve zeigte, die erst am folgenden Tag wieder so wurde, wie vor dem Bad. In diesem Fall war also sicher ein ungünstiger Einfluss des Bades, das in völlig normaler Weise im Hause meines Laboratoriums verabreicht worden war, festzustellen.

Figur 15.



a

b

Fall von Vergrösserung des Herzens nach beiden Seiten mit deutlichen Zeichen für Insuffizienz und mit negativer Kurve bei Arbeit.
a) Unmittelbar vor, b) 1/4 Stunde nach Kohlensäurebad (Sandowsalz).

Ich bemerke endlich noch, dass ich bei Benutzung der verschiedenen Arten von Kohlensäurebädern durch dieselben Patienten einige Male scheinbar einen weniger günstigen Einfluss der Zeo-Bäder sah, die einige Male im Vergleich zu der Wirkung der Sandow-Bäder ganz versagten.

Diese Beispiele dürften genügen, um zu zeigen, dass man mit Hilfe der neuen Untersuchungsmethode in objektiver Weise die Wirkung der verschiedenen therapeutischen Massnahmen bei Herzkranken sehr genau

kontrollieren kann, und andererseits ist der deutliche Einfluss der bekannten Heilmethoden für Herzleiden auf die von mir als pathologisch bezeichneten Kurvenformen bei den Kranken ein weiterer Beweis für die Abhängigkeit der pathologischen Kurvenformen von dem Herzleiden.

Da die Wirkung der therapeutischen Massnahmen auf die pathologischen Kurven der Kranken nach meinem sehr reichen Untersuchungsmaterial absolut feststeht, ist es um so bemerkenswerter und für die weitere praktische Ausnutzung der Methode wichtig, dass nach den objektiven Feststellungen durch die Arbeitskurven durchaus nicht alle verschiedenen Heilmethoden für alle Herzkranke geeignet sind und günstige Wirkung haben.

Abgesehen von einigen scheinbar überhaupt wenig wirksamen Behandlungsmethoden und von der äusserst energisch wirkenden Injektion eines Arzneimittels in die Vene, ist nach meinen Ergebnissen kaum von vornherein eine Behandlungsmethode als in allen Fällen völlig sicher günstig wirkend und als den anderen überlegen zu bezeichnen. Am sichersten dürfte man vielleicht bei einer einzelnen Einwirkung von Kohlensäurebädern Erfolg sehen, aber, wie erwähnt, gab es auch dabei eine Ausnahme, die eher dadurch geschädigt wurde, dagegen von Bauchmassage günstig beeinflusst wurde.

Andererseits gab es Fälle, die von Massage nicht, wohl aber von Medikamenten und Kohlensäurebädern günstig beeinflusst wurden, und wieder andere, bei denen Medikamente per os nicht nützten, wohl aber Bauchmassage und Kohlensäurebäder.

Es dürfte also für den einzelnen Patienten nicht unwichtig sein, wenn durch diese objektive Untersuchung festgestellt wird, welches Heilverfahren bei ihm am wirksamsten ist, denn es muss angenommen werden, dass das Verfahren, das bei einmaliger oder mehrmaliger Anwendung die beste nachweisbare Wirkung hat, auch bei Daueranwendung am besten ist.

Ferner kann man mit der Untersuchungsmethode objektiv den Zeitpunkt feststellen, an dem eine Behandlung vorläufig als beendet anzusehen ist. Man muss dann nur die Untersuchung an dem Patienten wieder vornehmen, nachdem man die Behandlung mehrere Tage oder Wochen ausgesetzt hat, und feststellen, ob die an der Kurve vorher während der Behandlung feststellbare Besserung auch nach Aussetzen der Behandlung weiter besteht, oder nicht.

Dass man auch den Wert der verschiedenen therapeutischen Massnahmen selbst, den ihrer verschiedenen Anwendungsarten und den der dabei anzuwendenden Vorsichtsmassregeln mit Hilfe der Untersuchungsmethode besser beurteilen kann, ergibt sich schon aus den in diesem Abschnitt geschilderten Versuchen.

Eine gleiche Bedeutung der neuen Untersuchungsmethode liegt aber wohl darin, dass man damit Herzneurosen von organischen Herzkrankheiten sicher trennen kann, dass man objektiv dadurch feststellen kann, ob ein krankes Herz insuffizient ist oder nicht, und für welches Mass von Anstrengung es noch suffizient ist, und ob eine durch Herzschwäche



verursachte venöse Stauung vorliegt, oder eine entstehende oder ausgebildete Hypertrophie des linken Herzens.

Durch Nachprüfung von anderer Seite sind diese Angaben übrigens bereits bestätigt worden.

Ich glaube nicht besser schliessen zu können, als indem ich Anfänger nochmals davor warne, vorzeitig an ein Beherrschen der bei vielen Patienten sehr schwierigen Technik dieser Untersuchungsmethode zu glauben, da schwere Irrtümer daraus folgen können.

Die Untersuchungsmethode kann auch in keiner Weise für den Gebrauch in der Sprechstunde wesentlich vereinfacht werden, ohne völlig unsicher und wertlos zu werden, sondern sie gehört in wissenschaftliche Institute und besonders dafür eingerichtete Untersuchungsstellen. —



XXVII.

Ueber die physiologische Wertmessung des Digitalysats.

Von

C. Focke (Düsseldorf).

(Mit 1 Diagramm im Text.)

Im Jahre 1913 waren von mir drei längere Reihen von Wertmessungen mitgeteilt worden, die ich an Temporarien mit Gitalin (C. F. Boehringer und Söhne), mit den Fol. Dig. titr. (Cäsar und Loretz) und mit Digitalinum verum (C. F. Boehringer & Söhne) durchgeführt hatte[1]. Hierbei waren verschiedene Lösungsverhältnisse, vom stärksten bis zum schwächsten, und gleichzeitig verschiedene Injektionsmengen angewendet worden, von $^1/_{25}$ des Froschgewichts (F. G.) herab bis zu den kleinsten, eben noch wirksamen Mengen. Im Jahre 1914 hatte ich dann eine ähnliche Reihe angefügt, die das g-Strophanthin (E. Merck) betraf[2]. Aus diesen systematischen Untersuchungen war u. a. wieder hervorgegangen, dass zur physiologischen Wertmessung der Blätter meine bisherige Prüfungsart als „Methode der mittleren Dosen“ die geeignetste ist. Aber zur Messung der Reinpräparate hatte sich diese Methode als nicht ausreichend erwiesen; bei ihnen ist eine Feststellung der noch eben wirksamen Mindestdosen nötig.

Es war meine Absicht, nach den Strophanthinversuchen auch möglichst bald das deutsche Digitalis-Dialysat, das Digitalysatum (J. Bürger, Wernigerode am Harz) einer solchen Durchprüfung zu unterziehen. Denn bei seiner Wertmessung hatten sich mir in jedem Jahre gewisse Schwierigkeiten ergeben, infolge deren eine Digitalysat-Messung immer mehr Zeit und Mühe beanspruchte als eine Blättermessung, ohne dass mir die Ursache dieses Unterschiedes erkennbar war.

Ich führte nun die systematische Prüfung des Digitalysats im Januar und Februar 1914 bis auf einige Lücken durch. Deren Ausfüllung und die Bearbeitung der Befunde wurde aber durch den Krieg verschoben und konnte erst jetzt beendet werden.

Im Folgenden sollen zuerst die Befunde dargelegt, dann einige Fragen erörtert werden.

1) Diese Zeitschr. 14. Bd., S. 262—309.

2) Ebenda, 16. Bd., S. 443—466.



I. Schematische Prüfung einer Digitalysatprobe, die an Wirkungswert stärker ist als das normale Digitalysat.

Zur Prüfung wählte ich die aus der Ernte von 1913 stammende grössere Probe IX, deren Wirkungswert merklich höher war als der des normalen Digitalysats. Zwar sollte das normale Digitalysat eigentlich im Mittelpunkt der Untersuchung stehen; aber wenn ich dieses benutzt hätte, so hätte ich es zur vergleichenden Prüfung einer stärkeren Konzentration eindunsten müssen, was ich vermeiden wollte. Die Probe IX war glyzerinfrei; sie enthielt wie das normale Digitalysat angeblich 15 pCt. Alkohol und hatte das spezifische Gewicht 1,023. Die weitere Zubereitung geschah so, dass bei dem unverdünnten Präparat 1 : 1 etwa ein Drittel des Alkohols abgedunstet und mit Ringer-Lösung ergänzt wurde. Zur Herstellung der übrigen Lösungen 1 : 2 bis 1 : 4 wurde nichts abgedunstet, sondern das Digitalysat einfach mit Ringer-Lösung verdünnt.

Die benutzten Temporarien stammten aus dem Oktober 1913 und waren in meinem frostfreien Keller überwintert worden. Wie immer bei Versuchen im Winter wurden die gewählten Tiere abends in das angewärmte Laboratorium gebracht, wo sie bis zu der etwa 20 Stunden später folgenden Untersuchung blieben. Wegen der Einzelheiten der Technik verweise ich auf frühere Beschreibungen. Um über die Reaktionsstärke der Tiere immer Klarheit zu haben, wurde neben jeder Digitalysatprüfung zur Kontrolle an 4—5 Tieren ein Infus Fol. Dig. titr. 1 : 10 in der Menge von $^1/_{50}$ F. G. eingespritzt. Die Reaktionen waren im allgemeinen von befriedigender Gleichmässigkeit. Nur bei einigen Untersuchungsreihen zeigten die mit dem Blätterinfus eingespritzten Tiere als Folge zu grosser Erwärmung eine Reaktionszeit, die gegenüber der Norm um etwa 10 pCt. zu kurz war; und zwar war dies bei 7 von den 29 Untersuchungsreihen der Fall. In diesen 7 Reihen wurden die Zeiten bei den in der Tabelle 1 mit * bezeichneten Digitalysattieren für die Berechnung um den entsprechenden Prozentsatz erhöht.

Wie man in Tabelle 1 sieht, haben sich Reihen ergeben von ziemlich grosser Regelmässigkeit. Die Tabelle ist ebenso wie die entsprechenden in den früheren Arbeiten hergestellt. Die zu einer Reihe zusammen gehörenden Frösche sind von links nach rechts so geordnet, dass jedesmal das am langsamsten (z. B. in der ersten Reihe mit $9^1/_2$ Minuten) reagierende Tier zuerst, das am schnellsten reagierende (hier mit $8^1/_2$ Minuten) zuletzt steht. Danach richtet sich die Reihenfolge in den übrigen Kolumnen, sodass die erste Zahl der Herzfrequenzen (61), sowie der Tiergewichte (27,4), der injizierten Flüssigkeitsmengen (1,0) und der Wertquotienten (2,9) dem ersten Tier mit der längsten Reaktionszeit angehört, usw. Die Zeit t wurde immer erst dann aufgezeichnet, wenn die ganze Kammer fest kontrahiert war. Wenn nach einer Stunde keine kräftige Digitaliswirkung erkennbar war, so wurde die Zeit mit ∞ notiert. Wenn die Kammer zu dieser Zeit zwar noch nicht stillstand, jedoch eine kräftige Digitaliswirkung aufwies, so wurde dasselbe Zeichen in Klammer gesetzt (∞). Das Uebrige erklärt sich von selbst.



Tabelle 1.

Herzschläge vor der Injektion in der Minute	Gewichte der Frösche = p	Lösungsverhältnis der Flüssigkeit	Injizierte Flüssigkeitsmenge relativ zum Froschgewicht	Injizierte Flüssigkeitsmenge absolut = d	g od. ccm Digitalysat pro Gramm Froschgewicht	Kammerstillstand nach Minuten = t	Kammerstillstand im Durchschnitt	Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältnis $\frac{p}{d \cdot t} = v$	Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältnis Durchschnitt	Multipliziert mit dem Nenner der Lösung	Also Valor
61—60—48—54	27,4—32,0—37,8—31,8	1 : 1	1/25	1,0 —1,2 —1,4 —1,2	0,0375	9½— 9 — 9 — 8½	9	2,9 · 3,0 · 3,0 · 3,1	3,0	1	3,0
60—50—63—48	41,2—42,2—28,5—26,5	1 : 1	1/50	0,8 —0,85—0,6 —0,54	0,0200	12 —11 —11 —10	11	4,3 · 4,5 · 4,3 · 4,9	4,5	1	4,5
54—56—56—60	23,0—36,5—25,7—32,6	1 : 1	1/80	0,27—0,45—0,3 —0,4	0,0120	17½—12 —11½— 9½	12⅝	4,8 · 6,7 · 7,4 · 8,5	6,8	1	6,8
52—50—65—57	33,0—48,5—27,7—17,3	1 : 1	1/100	0,34—0,48—0,28—0,17	0,0100	22 —16 —11½—11	15⅛	4,3 · 6,3 · 8,6 · 9,2	7,1	1	7,1
52—48 54—50	38,0—27,3—32,0—46,7	1 : 1	1/150	0,20—0,18—0,22—0,31	0,0063	38 —26½—14 —13	22⅞	4,8 · 5,7 · 10,3 · 11,5	8,0	1	8,0
•60—48—63—54	35,0—36,0—29,0—18,0	1 : 1	1/200	0,18—0,19—0,15—0,1	0,0052	32 —23 —19 —16½	22⅝	6,0 · 8,2 · 10,1 · 10,9	8,8	1	8,8
51—48—62—54	40,0—45,0—29,0—34,5	1 : 1	1/300	0,12—0,15—0,1 —0,11	0,0032	(∞) —(∞) —28 —20	?	— · — · 10,3 · 15,6	?	1	—
•51—57—58—57	22,0—25,0—31,0—31,0	1 : 1	1/400	0,05—0,06—0,08—0,08	0,0025	∞ — ∞ —(∞) —31	—	— · — · — · 11,3	?	1	—
•63—54—55—59	40,4—30,0—21,0—25,0	1 : 2	1/25	1,6 —1,2 —0,8 —1,0	0,0197	12 —10 — 9½— 5½	9¼	2,1 · 2,5 · 2,7 · 4,5	2,9	2	5,8
57—60—54—52	29,2—50,0—31,2—18,5	1 : 2	1/40	0,8 —1,2 —0,8 —0,5	0,0127	13½—12 —10 — 9½	11¼	2,7 · 3,5 · 3,9 · 3,9	3,5	2	7,0
52—57—57—60	43,0—43,0—35,0—30,0	1 : 2	1/50	0,85—0,85—0,7 —0,6	0,0100	15 —13 —10½— 9	11⅞	3,4 · 3,9 · 4,7 · 5,5	4,4	2	8,8
•60—60—57—62	27,0—42,0—29,0—26,2	1 : 2	1/75	0,36—0,56—0,38—0,36	0,0066	16½—14½—12½—11½	13¾	4,5 · 5,1 · 6,0 · 6,3	5,5	2	11,0
55—54—53—60	31,7—33,6—28,3—25,3	1 : 2	1/100	0,3 —0,35—0,28—0,26	0,0050	30 —16 —15 —13½	18⅝	3,5 · 6,0 · 6,7 · 7,2	5,85	2	11,7
55—65—47—60	30,0—36,3—32,5—25,0	1 : 2	1/150	0,2 —0,24—0,22—0,16	0,0033	(∞) —(∞) —31 —18	?	— · — · 4,7 · 8,4	?	2	—
48—68—54—60	40,0—41,0—35,0—32,0	1 : 2	1/200	0,2 —0,21—0,18—0,16	0,0025	(∞) —(∞) —(∞) —36	—	— · — · — · 5,5	?	2	—
50—57—59—52	26,0—41,0—31,0—36,0	1 : 3	1/25	1,0 —1,6 —1,2 —1,45	0,0130	14 —13 — 8 — 6½	10⅜	1,8 · 2,0 · 3,2 · 3,8	2,7	3	8,1
52—56—63—62	33,0—46,0—32,2—41,0	1 : 3	1/40	0,8 —1,15—0,8 —1,0	0,0082	14½—14½—10½— 9	12⅛	2,8 · 2,6 · 3,8 · 4,5	3,4	3	10,2
*48—56—60—56	27,4—20,7—20,6—33,3	1 : 3	1/50	0,54—0,4 —0,42—0,65	0,0065	15 —13½—12½— 9	12½	3,3 · 3,8 · 3,9 · 5,7	4,1	3	12,3
•42—54—54—64	19,0—26,0—36,0—37,5	1 : 3	1/75	0,24—0,33—0,48—0,52	0,0044	21½—17 —13½—12½	16⅛	3,6 · 4,5 · 5,6 · 5,5	4,8	3	14,4
58—48—54—54	24,7—25,4—35,3—31,2	1 : 3	1/100	0,24—0,25—0,35—0,31	0,0033	(∞) —26 —25 —18	?	— · 3,9 · 4,0 · 5,6	?	3	—
54—52—51—57	29,8—24,5—27,8—34,0	1 : 3	1/150	0,2 —0,16—0,18—0,22	0,0021	(∞) —(∞) —35 —24	?	— · — · 4,4 · 6,4	?	3	—
47—60—57—46	30,0—26,3—39,6—23,0	1 : 4	1/25	1,2 —1,0 —1,6 —0,9	0,0100	13 —11½—10 —10	11⅛	1,9 · 2,2 · 2,4 · 2,5	2,25	4	9,0
57—54—65—54	37,0—39,6—46,0—38,0	1 : 4	1/40	0,9 —1,0 —1,15—1,0	0,0063	16 —15 —13 —12	14	2,6 · 2,6 · 3,0 · 3,1	2,8	4	11,2
48—60—51—60	29,0—28,3—20,6—24,5	1 : 4	1/60	0,6 —0,55—0,4 —0,5	0,0050	22 —16 —14 —12	16	2,2 · 3,2 · 3,6 · 4,0	3,25	4	13,0
•62—50—54—66	29,5—26,5—26,5—30,0	1 : 4	1/75	0,4 —0,35—0,35—0,4	0,0033	(∞) —29 —27 —22	?	— · 2,6 · 2,8 · 3,4	?	4	—
45—62—60—56	29,0—39,5—34,0—27,6	1 : 5	1/25	1,15—1,5 —1,3 —1,0	0,0075	19 —14 —12 —11	14	1,3 · 1,9 · 2,2 · 2,5	2,0	5	10,0
56—60—52—56	27,2—27,2—24,3—39,0	1 : 5	1/40	0,65—0,65—0,57—1,0	0,0050	26 —22 —15 —10	18¼	1,6 · 1,9 · 2,8 · 3,9	2,55	5	12,7
48—52—64—54	35,0—43,3—33,5—44,0	1 : 5	1/60	0,6 —0,7 —0,55—0,7	0,0032	(∞) —20 —19 —11	?	— · 3,1 · 3,2 · 5,7	?	5	—
64—57—51—48	28,0—23,0—25,4—53,2	1 : 5	1/80	0,35—0,3 —0,3 —0,66	0,0025	(∞) —31 —21 —15	?	— · 2,4 · 4,0 · 5,3	?	5	—

An der Tabelle ist besonders lehrreich die drittletzte Kolumne, die ohne Rücksicht auf die Verdünnung der Injektionsflüssigkeit den Durchschnitt von v angibt. Es zeigen sich hier wieder dieselben Gesetze, wie bei den früheren Tabellen. Innerhalb jeder Lösungsgruppe (z. B. der Gruppe 1 : 1) wird v jedesmal grösser, je kleiner die eingespritzte Flüssigkeitsmenge war. Das bedeutet auch hier wieder: Aus einer kleineren Flüssigkeitsmenge wird ein verhältnismässig grösserer Anteil der vorhandenen Glukoside ausgenützt als aus einer grösseren Flüssigkeitsmenge der gleichen Konzentration. Das geschieht aber natürlich nicht im gleichen Schritt. Bei einer Verminderung der Dosis von $^1/_{25}$ auf $^1/_{200}$, also um das achtfache, wächst der Valor von 3,0 auf 8,8, d. h. um nicht ganz das dreifache.

Tabelle 2.

Valor je nach Lösungsstärke und Injektionsmenge.

bei Lösung	bei Injektion von				
	$^1/_{25}$	$^1/_{40}$	$^1/_{50}$	$^1/_{75}$ (u. $^1/_{80}$)	$^1/_{100}$
	des Froschgewichtes				
1 : 1	3,0	?	4,5	6,8	7,1
1 : 2	2,9	3,5	4,4	5,6	5,85
1 : 3	2,7	3,4	4,1	4,8	—
1 : 4	2,25	2,8	3,25	3,25	—
1 : 5	2,0	2,55	—	—	—

Ferner: Wenn man die gleich grossen Injektionsmengen der verschiedenen Lösungen zusammenstellt (Tab. 2), so findet sich, dass der Valor niemals im gleichen Verhältnis mit der Verdünnung sinkt. Auch hier zeigt sich, dass ein umso grösserer Teil der Glukoside ausgenützt wird, je schwächer die Lösung war. Hiernach ist es leider unmöglich, bei gleichbleibender Injektionsmenge (z. B. $^1/_{60}$ F. G.), aber bei wechselnder Verdünnung einen Wert mit voller Genauigkeit zu bestimmen. Eine auf diese Weise gegenüber einem Mittelwert als schwächer gefundene Lösung ist in Wirklichkeit immer noch schwächer als sie gefunden wurde; eine als stärker nachgewiesene ist in Wahrheit immer noch stärker als der Befund es erkennen lässt.

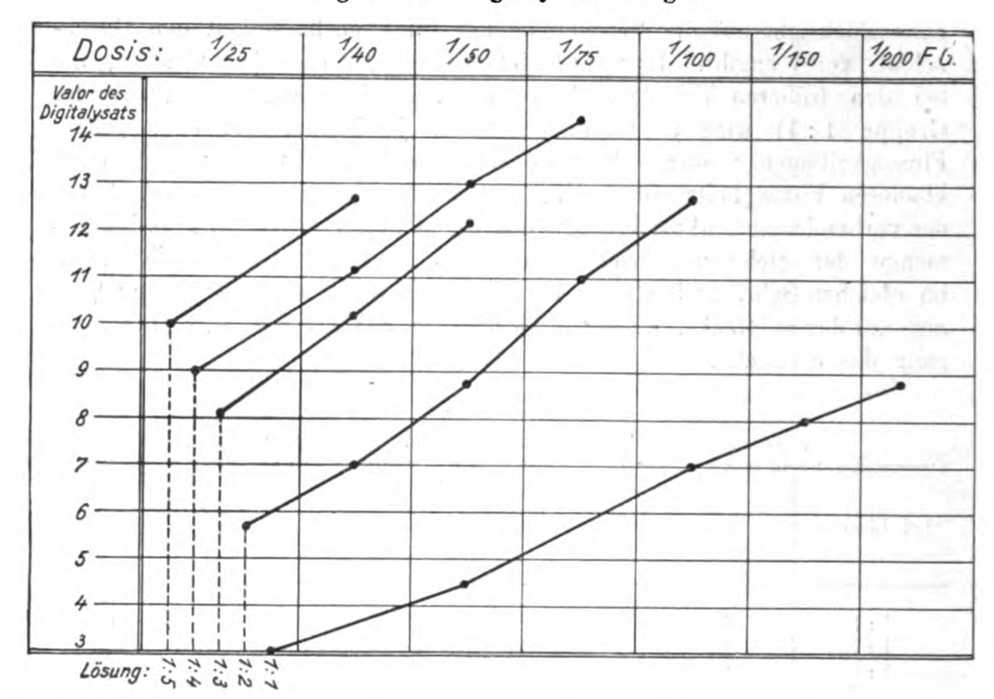
Das sind Ergebnisse, wie sie in diesem Grade nicht bei den Blättern, wohl aber bei den drei bisher untersuchten Reinpräparaten hervorgetreten waren. Am besten vergleicht man das umstehende Diagramm, das auf Grund der letzten Kolumne der Tabelle 1 aufgestellt ist, mit den ebenso gewonnenen früheren Diagrammen. So stark ansteigende Linien wie hier finden sich nicht bei den Blättern, aber fast genau so beim Gitalin[1]). Auf diese auffällige Erscheinung komme ich noch unten zurück.

Auch wenn man die Werte zusammenstellt, die bei gleichen Digitalysatmengen, aber bei wechselnden Lösungen und Flüssigkeits-

1) Diese Zeitschrift, 14. Bd. Taf. XII. Tab. 9 und 14. — Nur die Linie des durch Eindunsten gewonnenen Infuses 1 : 6,6, die für Wertmessungen nicht in Betracht kommt, steigt mässig an.



Diagramm des Digitalysatum Bürger.



mengen erzielt wurden (Tab. 3), so findet man ein Bild, das mit dem von Gitalin gezeigten[1]) eine grosse Aehnlichkeit hat.

Tabelle 3.

Lösung	Kubikzentimeter Digitalysat pro Gramm Froschgewicht				
	0,0200—0,0197	0,0130—0,0120	0,0100	0,0066—0,0063	0,0052—0,0050
1 : 1	1/50 = 4.5	1/80 = 6,8	1/100 = 7,1	1/150 = 8,0	1/200 = 8,8
1 : 2	1/25 = 5,8	1/40 = 7,0	1/50 = 8,8	1/75 = 11,0	1/100 = 11,7
1 : 3		1/25 = 8,1	—	1/50 = 12,3	—
1 : 4			1/25 = 9,0	1/40 = 11,2	1/50 = 13,0
1 : 5					1/40 = 12,7
	} 5,15	} 7,3	} 8,3	} 10,6	} 11,5

II. Fragen.

a) Wie ist künftig die Wertmessung der Digitalis-Dialysate auszuführen?

Die im Vorhergehenden mitgeteilten Befunde müssen natürlich auf die künftige Wertmessung des Digitalysats ihren Einfluss ausüben. Da bei der Prüfung am Frosch das Digitalysat den Reinpräparaten nahesteht und weil deren physiologische Stärke nur an ihrer wirksamen Mindestdosis gemessen werden kann, so ist auch für das Digitalysat eine Mindestdosen-Methode nötig. Es fragt sich, wie eine solche mit

1) Diese Zeitschr. 14. Bd. Tab. 7 auf S. 283. S.-A. S. 22.

dem geringsten Aufwand an Mühe, Zeit und Tieren, auch mit Rücksicht auf die Grenzen der hauptsächlich in Betracht kommenden physiologischen Digitalysatwerte, am besten einzurichten ist.

Aus der Tab. 1 geht hervor, dass im Winter die wirksame Mindestdosis bei jeder Verdünnung von 1 : 2 bis zu 1 : 4 gefunden werden kann. Bei 1 : 4 geht das natürlich nur, wenn das Präparat so stark ist, dass es bei dieser Verdünnung noch genügend wirkt. Im Sommer erfordert die geringere Reaktionsfähigkeit der Tiere eine weniger starke Verdünnung. Daher kann die Frage nicht mit einem kurzen Schema beantwortet werden. Eine ausführliche Regel aber darüber, welche Verdünnungen und Injektionsmengen im Sommer und Winter die zweckmässigsten sind, kann ich aus meinen bisherigen Versuchen noch nicht ableiten, da deren Zahl noch beschränkt war. Soweit meine Erfahrung reicht, kann ich bis jetzt nur folgendes sagen: Die Feststellung der eigentlichen Mindestdosis ist beim Digitalisdialysat vielleicht noch schwieriger als bei den Reinpräparaten; sie wird nur dadurch erleichtert, dass man die ungefähren Grenzen kennt, innerhalb deren sich die fraglichen Werte bewegen. Oberhalb von 30 Minuten ist die sichere Festlegung eines systolischen Stillstands ausgeschlossen. Man kann aber eine hinreichend genaue Wertmessung gewinnen, wenn bei möglichst kleinen Dosen aus der gewählten Zahl vou Tieren mindestens die Hälfte unterhalb von 30 Minuten den Stillstand zeigt. Natürlich muss man sich über die Reaktionsfähigkeit der Tiere bei jeder Prüfung vergewissern. Ich benutze hierzu als das Zuverlässigste immer ein an demselben Tage frisch bereitetes Infus Fol. Dig. titr. 1 : 10, wozu nur 4—5 Tiere nötig sind. Da man mit Rücksicht auf die bekannte Schwankungsbreite bei einer Prüfung gewöhnlich mit acht Tieren für das Dialysat auskommt, so sind im ganzen meistens nur zwölf Tiere nötig, wenn die Reaktionen gleichmässig sind. Es werden immer zwei Tiere für das Dialysat und ein Tier für das Infus nebeneinander auf den Kasten gelegt und genau gleichartig behandelt. Die herauskommenden Werte stehen jedenfalls den wahren Werten sehr nahe. Wenn Endzahlen abgerundet werden müssen, so hat das bei unternormalen Werten nach unten, bei übernormalen nach oben zu geschehen. Ich hoffe auf eine baldige Gelegenheit, Genaueres über die Prüfungen berichten zu können.

Den gewonnenen Wert mit der Zahl der Mindestdosis selbst zu bezeichnen, z. B. mit „0,011 ccm auf 1 g F. G.“, kann ich mich nicht entschliessen. Denn die, bei dem jeweilig günstigsten Tier gefundene Mindestdosis unterliegt zu sehr dem Zufall. Wählt man einen Durchschnitt, so ist doch immer die reziproke Zahl, also der Valor, der mit dem Wert selbst steigt und fällt, die viel handlichere Bezeichnung.

Wenn ich von den nach der neuen Methode am normalen Digitalysat des Handels ausgeführten Prüfungen diejenigen herausziehe, die mit entsprechenden der Tab. 1 vergleichbar sind, so ergibt sich Tab. 4.

Bei der Lösung von 1 : 2 dürften die Werte für das normale Digitalysat sich zwischen 6,3 und 6,9 bewegen; um für die einzelnen F. G. Mengen die genaueren Ziffern getrennt festzulegen, reichte die Zahl meiner Versuche noch nicht aus.



Tabelle 4.

Prüfungen im Winter.

Lösung	F. G.	Normales Digitalysat V	Digitalysat 1913, IX. V	Verhältnis der beiden Digitalysate ungefähr
1 : 3	1/40	7,5	10,2	2 : 3
1 : 3	1/50	7,8	12,3	
1 : 3	1/60	8,7	(zufolge Interpolation wahrscheinlich:) 13,2	

b) Mit welchem Valor soll künftig das normale Digitalysat bezeichnet werden?

Bisher war das zum ärztlichen Gebrauch bestimmte Digitalysat Bürger mit dem Valor 5,0 bezeichnet worden, weil ich die Prüfungen in den ersten Jahren mit dem unverdünnten Präparat ausgeführt hatte und dabei eben als Normalwert stets ungefähr 5,0 erhielt. Nachdem aber jetzt eine genauere Prüfungsart gefunden ist, die für das normale Digitalysat einen höheren Wert ergibt, so fragt es sich, ob die frühere Bezeichnung festgehalten werden soll.

Bei dieser Frage muss die Wertbezeichnung der Fol. Dig. titr. in Betracht gezogen werden. Denn die Fol. Dig. titr., die als die beste Form der Droge die volle Digitaliswirkung bieten und sich im Gleichbleiben ihrer Wirkungsstärke seit langer Zeit bewährt haben, dienen ja seit Jahren nicht nur für das Digitalysat, sondern auch für andere, unter physiologischer Kontrolle stehende Präparate, als Masstab ihrer Wirkungsstärke. Andrerseits braucht zwar bei zwei verschiedenartig hergestellten Digitalispräparaten das Verhältnis ihrer klinischen Wirkungsstärken dem Verhältnis ihrer physiologischen Werte nicht zu entsprechen; und daher ist ihr physiologisches Verhältnis auch nicht massgebend für ihre Dosierung beim Kranken. Sollte aber zufällig das eine Verhältnis mit dem andern ungefähr übereinstimmen, so wäre dieser Umstand doch wert, bei der Bezeichnung berücksichtigt zu werden.

Die Fol. Dig. titr.[1]) zeigen nun an Temporarien im Winter bei Infusen von 1 : 15 bis 1 : 20 mindestens V = 50, bei den gewöhnlich von mir benutzten Infusen von 1 : 10 durchschnittlich etwa V = 43, weshalb für das 10 proz. Infus von mir der Wert V = 4,0 festgehalten worden ist. Da nun das normale Digitalysat zwar bei der Verdünnung von 1 : 3 den Wert 7,5 bis 8,7, bei der geringeren Verdünnung von 1 : 2 aber etwa 6,3 bis 6,9 zeigt, so erscheint für das normale Digitalysat als zweckmässigste Bezeichnung seines Mindestwertes V = 6,0. Dem würde das klinische Wirkungsverhältnis entsprechen. Beim kranken Menschen kann man von den Fol. Dig. titr. (etwa 0,12 in Pulverform oder) 0,15 im Infus eingenommen hinsichtlich der Wirkung als Aequivalent betrachten mit 1,0 des Digitalysat Bürger. Wenn nun 1,5 g des 10 proz. Blätterinfuses beim Menschen äquivalent ist mit 1,0 g des Digitalysats,

1) Diese Zeitschrift, 14. Bd. Tab. B.



so ist das Verhältnis ihrer Wirkungsstärke umgekehrt, d. h. = 1,0 : 1,5, ebenso wie die physiologischen Werte = 4,0 : 6,0.

Nach der Art seiner Herstellung müsste das Digitalysat eigentlich beim Frosch einen noch höheren Wert zeigen. Denn 10 g des fertigen Präparates sind gewonnen aus 10 g der frischgrünen Blätter; das ist gleich ungefähr 2 g der getrockneten Blätter oder physiologisch entsprechend 20 g des 10 proz. Infus. Fol. Dig. titr. Vom Digitalysat müssten also 10 g beim Frosch doppelt so stark wirken wie 10 g des 10 proz. Blätterinfuses; mit anderen Worten: das Digitalysat müsste den doppelten Valor des 10 proz. Infuses, d. h. bei schwacher Verdünnung noch V = 8,0 zeigen. — Da das Digitalysat etwas weniger stark wirkt, so habe ich anfangs vermutet, dass in dem bei der Dialyse verbleibenden Rückstand ein Teil der spezifischen Bestandteile zurückgehalten werden könnte; und ich habe deshalb in verschiedenen Jahren zweimal diesen Rückstand an Fröschen untersucht. Dabei konnte aber eine deutliche Digitaliswirkung trotz gründlicher Prüfung nicht beobachtet werden. Also kann eine nennenswerte Menge digitalisartig wirkender Substanzen in dem Rückstand nicht enthalten sein. Der Grund dafür, dass der Valor des Digitalysats in Wirklichkeit etwas niedriger gefunden wird, als seiner Herstellung entspricht, dürfte sich aus dem folgenden Abschnitt ergeben.

Jedenfalls muss man dem Obigen zufolge V = 6,0 als die am meisten angemessene Wertbezeichnung des Digitalysats betrachten. Daher wird die herstellende Firma diese Bezeichnung künftig statt des bisherigen V = 5,0 anwenden, ohne dass aber die Wirkungsstärke selbst irgendwie verändert wird. Die Dosierung muss demnach ebenfalls genau dieselbe bleiben wie bisher.

c) Warum steht das Digitalysat in seiner Wirkung beim Frosch den Reinpräparaten, besonders dem Gitalin, näher als den Blättern?

Während die Fragen a und b wesentlich praktischer Natur waren, hat die schon im Schluss des Abschnitts I aufgetretene Frage, warum das Digitalysat beim Frosch den Reinpräparaten (besonders dem Gitalin) so viel näher steht als den Blättern, zunächst eine mehr theoretische Bedeutung. Aus den Tabellen hatte sich, wie für das Gitalin, so auch für das Digitalysat das Gesetz ergeben: Die Ausnutzung der vorhandenen wirksamen Substanz aus grösseren in den Froschlymphsack eingespritzten Mengen ist nur etwa halb so gut wie bei etwa viermal kleineren eingespritzten Mengen der gleichen Konzentration, während beim Blätterinfus die Ausnutzung aus den grösseren Injektionsmengen fast ebenso gut ist wie aus den kleineren. Aus den Froschlymphsäcken wird das Digitalysat also verhältnismässig weniger rasch resorbiert als das Blätterinfus. Daraus erklärt sich erstens, dass der Valor des Digitalysats, wenn nicht die dünnste Lösung gebraucht wird, etwas geringer ausfällt als erwartet werden sollte; und zweitens erklärt sich daraus überhaupt die in der Einleitung erwähnte grössere Schwierigkeit bei der Wertprüfung des Digitalysats gegenüber dem Blätterinfus. Infolge dieser Schwierigkeit wird es eben nötig, für das Digitalysat eine Prüfungs-



methode zu wählen, die der Mindestdosenbestimmung möglichst nahe kommt.

Die Frage, warum das Digitalysat in seiner Resorption beim Frosch vom Blätterinfus abweicht, lässt sich bis jetzt fast nur durch Vermutungen beantworten. Das Verhalten der Reinpräparate erklärt sich von selbst dadurch, dass ihnen gewisse nicht-spezifische Stoffe fehlen, die in den Blättern vorhanden sind und bei der Resorption des Infuses mithelfen. Es bleibt nun kaum etwas anderes übrig, als anzunehmen, dass von diesen nichtspezifischen Stoffen ein Teil auch dem Digitalysat fehlt, also bei der Dialyse zurückgehalten wird. Es müsste sich dann jedenfalls um einen kolloidalen Stoff handeln, was ja sehr gut möglich ist. Ernst Oppenheimer hat aus dem pharmakologischen Institut Freiburg i. B. mitgeteilt, dass Digitoxin und Gitalin durch Dialysierhülsen glatt durchgehen, Saponin aber nicht[1]).

Ein Nachteil für die klinische Anwendung des Digitalysats folgt aus seiner langsameren Resorbierbarkeit beim Frosch nicht. Denn durch tausendfache klinische Beobachtung steht es ja fest, wie vorzüglich das Digitalysat vom Magen und vom Unterhautzellgewebe des Menschen resorbiert wird. Dass das Fehlen eines durch die Dialyse entfernten nichtspezifischen Stoffes vielleicht sogar einen Nutzen bringt, wird durch folgende Ueberlegung wahrscheinlich. Bekanntlich verliert eine frisch bereitete Tinctura Digitalis im ersten Jahre etwa 10 pCt. ihres Wirkungswertes. Die Tinktur enthält zwar von den wasserlöslichen Bestandteilen weniger als ein Blätterinfus; aber die resorptionsfördernden Bestandteile sind in ihr gewiss vorhanden, da aus den Froschlymphsäcken die alkoholarm gemachte Tinktur gerade so gut resorbiert wird wie das Infus. Nun werden höchstwahrscheinlich die spezifischen Stoffe in der Tinktur und im Fluidextrakt gerade durch die nichtspezifischen, kolloidalen, zum Teil als Enzyme wirkenden Bestandteile abgebaut. Dies kann nicht geschehen, wenn das betreffende Enzym fehlt. Wahrscheinlich ist das kolloidale Enzym, das in den Blättern die Resorption beschleunigt, dasselbe, das in der Tinktur später die Wertminderung herbeiführt. Durch sein Fehlen im Digitalysat wäre eine Erklärung gegeben dafür, dass bei ihm, solange daraufhin geprüft wurde (d. h. sieben Jahre lang), eine zeitliche Verminderung nicht gefunden werden konnte, kurz — für die bisher unverständliche Tatsache der hohen Wertbeständigkeit des Digitalysats.

Zusammenfassung.

Die Durchprüfung des deutschen Digitalis-Dialysats (Digitalysat Bürger) an Temporarien hat Folgendes ergeben:

1. Je schwächer die Lösung des Digitalysats oder je kleiner die eingespritzte Flüssigkeitsmenge war, um so besser wurden die darin vorhandenen Glukoside aufgesaugt und ausgenützt. In dieser Hinsicht steht das Digitalysat den bisher ebenso untersuchten Glukosiden (Gitalin, Digitalinum verum, g-Strophanthin) näher als den titrirten Blättern.

1) Zur Frage der Fixation der Digitaliskörper im tierischen Organismus und besonders deren Verhalten zum Blut. Zeitschr. f. Biochemie. 1913. Bd. 55. S. 136.



2. Wegen dieses Verhaltens ist beim Digitalysat die für die Blätter zweckmässigste einfachere Art der Wertmessung nicht ausreichend. Es ist eine Prüfungsart nötig, die der Mindestdosen-Methode ähnelt.

3. Da bei einer solchen Prüfung am normalen Digitalysat mindestens der Wert $V = 6{,}0$ gefunden wird, so soll das Digitalysat künftig mit dieser Wertbezeichnung versehen werden. Das entspricht auch dem Stärkeverhältnis, in welchem seine Wirkung beim kranken Menschen zu der des 10 proz. Infuses der titrierten Blätter ($V = 4{,}0$) steht.

4. Der Grund dafür, dass das Digitalysat in seiner Aufsaugungsart den Reinpräparaten näher steht als den Blättern, ist darin zu erblicken, dass bei seiner Herstellung durch Dialyse wahrscheinlich ein kolloider (spezifisch unwirksamer) Stoff entfernt wird, der im Blätterinfus die Aufsaugung beschleunigt. Dass dieser wahrscheinlich zu den Enzymen gehörende Stoff im Digitalysat fehlt, ist umgekehrt vermutlich der Grund für die auffallende Wertbeständigkeit, worin sich das Digitalysat vor den anderen galenischen flüssigen Digitalispräparaten auszeichnet.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

Soeben erschien:

Das Fleckfieber.

Von Prof. Dr. G. Jürgens.
1916. gr. 8. Mit 6 Tafeln und 33 Textfiguren. 8 M.
(Bibl. v. Coler-v. Schjerning, XXXVIII. Bd.)

Die Chirurgie der Blutgefässe und des Herzens

von Dr. Ernst Jeger.
1913. gr. 8. Mit 231 Textfiguren. 9 M.

Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung

von Prof. Dr. Carl von Noorden.
Sechste vermehrte u. veränderte Auflage.
1912. gr. 8. 10 M.

Vorlesungen über Harnkrankheiten

für Aerzte und Studierende
von Professor Dr. C. Posner.
1911. 8. 9 M.

Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten.

Einführung in das Studium der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels für Aerzte und Studierende
von Professor Dr. Paul Friedr. Richter.
Zweite Auflage. 1911. gr. 8. 8 M.

Die funktionelle Herzdiagnostik

von Privatdoz. Dr. W. Janowski (Warschau).
1910. gr. 8. Mit 44 Textfiguren. 4 M.

Die Erkrankungen des Herzbeutels und ihre Behandlung

von Stabsarzt Dr. Franz Sinnhuber, dirig. Arzt etc.
1911. gr. 8. Mit 18 Textfiguren. 3 M.

Atlas der bösartigen Geschwülste

von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. D. v. Hansemann.
1910. gr. 8. Mit 27 lithogr. Tafeln. 9 M.

Die Liquorveränderungen in den einzelnen Stadien der Syphilis.

Ein Beitrag zur Biologie des Syphilisvirus im menschlichen Körper und eine Mahnung zur Vermeidung oberflächlicher Salvarsanbehandlung
von
Marine-Oberstabsarzt Dr. W. Gennerich.
1913. gr. 8. Mit 12 Tabellen. 2 M. 80 Pf.

Röntgen-Therapie

(Oberflächen- und Tiefenbestrahlung)
von Dr. H. E. Schmidt.
Vierte neubearbeitete und erweiterte Aufl.
1915. 8. Mit 83 Textfiguren. Gebd. 6 M.

Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge.

Handbuch für die gesamte ärztliche Praxis
von Prof. Dr. L. Lewin und Dr. H. Guillery.
Zweite vervollständigte Auflage.
Zwei Bände. 1913. gr. 8. Mit Textfig. 38 M.

Grundzüge der Arzneimittellehre.

Ein klinisches Lehrbuch
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. Binz.
Vierzehnte gemäss dem Deutschen Arzneibuche von 1910 völlig umgearbeitete Aufl.
1912. 8. 6 M.

Pathologisch-anatomische Diagnostik

nebst Anleitung zur Ausführung von Obduktionen sowie von patholog.-histologischen Untersuchungen
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Joh. Orth.
Siebente durchgesehene u. vermehrte Aufl.
1909. gr. 8. Mit 438 Textfiguren. 16 M.

DESZENDENZ UND PATHOLOGIE.

Vergleichend-biolog. Studien und Gedanken
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. D. v. Hansemann.
1909. gr. 8. 11 M.

Ueber die Funktionen von Hirn und Rückenmark.

Gesammelte Mitteilungen. Neue Folge.
Von Geh. Rat Prof. Dr. Hermann Munk.
1909. gr. 8. Mit 4 Textfiguren. 6 M.

Das Problem des Lebens

in kritischer Bearbeitung
von Prof. Dr. Berthold Kern, Generalarzt.
1909. 8. 14 M.

Inhalt.

Einsendungen für die **Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie** werden zurzeit an Herrn Prof. Dr. Theodor Brugsch in Berlin-Wilmersdorf W. 15, Kaiserallee 202, oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.







